

<特集「生物学的製剤による治療の進歩と今後の展望」>

## 膠原病に対する生物学的製剤

和田 誠, 川人 豊\*

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学

### Biological Agents for Connective Tissue Disease

Makoto Wada and Yutaka Kawahito

*Department of Inflammation and Immunology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

生物学的製剤が登場してから約40年が経過しているが、膠原病疾患治療に本格的に利用が始まったのはTNF阻害剤が登場した1998年以降である。その後、膠原病疾患の病態解明や、基礎免疫分野についての知見の進歩、創薬技術の進歩により様々な薬剤の膠原病疾患の治療応用が進んでいる。

これにより関節リウマチや乾癬・乾癬性関節炎などのように臨床経過が劇的に改善された疾患がある一方、全身性エリテマトーデスや強皮症、シェーグレン症候群など、既存の治療薬であるステロイド、免疫抑制剤以上の臨床効果が得られていない疾患も数多く存在する。今後、膠原病に対する生物学的製剤治療のさらなる発展が望まれる。

キーワード：膠原病, 自己免疫性疾患, 生物学的製剤.

#### Abstract

It has been about 40 years since the advent of biologicals, but it has been in full use for the treatment of connective tissue disease since 1998, when TNF inhibitors appeared. Since then, the therapeutic application of various diseases to connective tissue diseases has progressed by elucidating the pathogenesis of connective tissue diseases, advancing the knowledge in the field of basic immunity, and advancing the drug discovery technology.

While there are diseases that have dramatically improved the clinical course such as rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, etc., Biological agents for systemic lupus erythematosus, scleroderma, Sjogren's syndrome, etc. are less effective than steroids and immunosuppressants. In the future, further development of biologic drug treatment for collagen disease is desired.

**Key Words:** Connective tissue disease, Biological agent.

---

平成31年3月12日受付 平成31年3月13日受理

\*連絡先 川人 豊 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地  
kawahity@koto.kpu-m.ac.jp  
doi:10.32206/jkpum.128.04.233

## はじめに

生物学的製剤は1976年に米国 Genentech 社が創業し、遺伝子組み換え技術の創薬への応用が始まってから、インスリンをはじめとして様々な製剤が実用化された。膠原病に対しては、1998年に米国でTNFを標的とした製剤が登場してから、日本をはじめとした各国で承認が行われ、その後、生物学的製剤のターゲットはIL-1, IL-6, CD-20, CTLA-4, IL-5に拡がり、最近では米国で2011年、日本では2017年に承認されたBAFFをターゲットとした製剤が登場するなど多種のターゲット製剤が承認・販売されている。また、効果の面では、関節リウマチ治療で使用される製剤は大きな成果を上げていると言えるが、一方、関節リウマチ以外の他のリウマチ性疾患においては従来のステロイドや免疫抑制剤に比べて有効とは言いがたい製剤もあり、疾患によっては単一の標的分子のみの抑制では病勢のコントロールが難しいことが示されている。しかし、現在も他をターゲットとした製剤について試験が行われており、開発中の新しい生物学的製剤による大きな成果が期待される場所である。本総説では、各生物学的製剤の成人の膠原病疾患における有用性と留意点を概説する。

### 1. 生物学的製剤の特徴

抗体は可変領域で抗原を認識し、抗原と結合する。抗原は抗体に結合されることによりその作用を減弱または消失する。生物学的製剤は遺伝子組み換え技術を応用して、これらの抗体や受容体を改変した医薬品である。これらの製剤の共通の特徴を下記に列挙する。

- ・高分子蛋白製剤であるため製剤は静注製剤または皮下注製剤である。
- ・ステロイドと比較してリスクは低いものの、免疫抑制作用があることには変わりはなく、結核、ニューモシスチス肺炎、非定型性抗酸菌症を含めた呼吸器感染症や、B型肝炎の再活性化など、感染症発症リスクに注意する必要がある。
- ・静注製剤は投与時反応、皮下注製剤は投与部位反応が生じる可能性がある

- ・抗体などの高分子蛋白産生細胞の大量培養と精製による製造コストが高いため、薬剤費が高額で患者負担が大きい
- ・先行バイオ医薬品の特許期間終了後に、同等同質性試験を行った低価格のバイオシミラー製剤が承認され始めている。

### 2. 各疾患における生物学的製剤の適応状況

#### 2-1) 関節リウマチ (RA)

関節リウマチに対しては、現時点でTNF阻害剤としては、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルの5種類。そしてバイオシミラーとしてインフリキシマブBS、エタネルセプトBSの2種類の計7種類が保険適応となっている。これらに加えてT細胞共刺激阻害剤であるアバタセプト、IL-6の受容体抗体がトシリズマブ、サリムマブの2種類があり、全体としては10種類の生物学的製剤が存在する。それぞれにターゲットの違いだけでなく、構造・免疫原性・薬剤費・剤型（静脈内投与・皮下投与）の違いなどがあり、それぞれの薬剤が特色を持っている。治療効果としては、従来の合成DMARDsだけでは、関節リウマチ患者の4割弱であった寛解達成者が、生物学的製剤を併用することにより8割程度まで治療成績が向上している。しかし、依然として2割強のRA患者は様々な理由で寛解には至っておらず、現在開発中の生物学的製剤およびさらに本総説では触れていないが、分子標的薬であるJAK (Janus kinase) 阻害薬のエビデンスの構築が待たれるところである (表1)。

#### 2-2) 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLEに対しての生物学的製剤治療は、2017年に抗BAFFモノクローナル抗体であるベリムマブが承認されたが、これより前に承認取得への開発が進行していた抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブは、臨床研究の結果で有意な治療効果が示せず未だ承認されていない。ベリムマブについても効果は限定的であり、今後症例のさらなる集積が必要と考えられる。このようにSLEに対する生物学的製剤の治療効果は、ステロイドや既存の免疫抑制剤を超えるものではないのが現状である。

表1 関節リウマチに対して国内で使用できる生物学的製剤（先発品）

一般名	Infliximab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Abatacept	Golimumab	Certolizumab pegol	sarilumab
商品名	レミケード®	エンブレル®	アクテムラ®	ヒュミラ®	オレンシア®	シンボニー®	シムジア®	ケブザラ®
標的分子	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha/\beta$	IL-6受容体	TNF- $\alpha$	CD80/86	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$	IL-6受容体
構造	キメラ型抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体	ヒトTNF受容体-Fc融合蛋白	ヒト化抗IL-6受容体モノクローナル抗体	ヒト抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体	ヒト型CTLA4-Fc融合蛋白	ヒト抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体	ベグヒト化抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体	ヒト化抗IL-6受容体モノクローナル抗体
半減期	8~10日	約4日	5.5~6.5日	10~20日	約10日	約12~13日	12.6日	約2~5日
RA治療における用法	点滴（4~8週間に1回）	週1~2回皮下注射	点滴（4週間に1回）/1~2週間に1回皮下注射	2週に1回皮下注射	点滴（4週間に1回）/1週間に1回皮下注射	4週間に1回皮下注射	皮下注射（2~4週間に1回）	皮下注射（2週間に1回）
他の適応疾患	Behçet病、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、Behçet病によるぶどう膜炎、潰瘍性大腸炎、Crohn病	若年性特発性関節炎	若年性特発性関節炎、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎	潰瘍性大腸炎、Crohn病、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、腸管型Behçet病若年性特発性関節炎、非感染型ぶどう膜炎	若年性特発性関節炎	潰瘍性大腸炎		

表2 乾癬における生物学的製剤（6剤）

	レミケード® （インフリキシマブ： IFX）	ヒュミラ® （アダリムマブ： ADA）	ステラーラ® （ウステキヌマブ： UST）	コセンティクス® （セクキヌマブ： SEC）	トルツ® （イクセキズマブ： IXE）	ルミセフ® （プロダルマブ： BRO）
抗体	抗TNF $\alpha$ キメラ抗体	抗TNF $\alpha$ 完全ヒト型抗体	抗IL-12/23p40完全ヒト型抗体	抗IL-17A完全ヒト型抗体	抗IL-17Aヒト化抗体	抗IL-17RA完全ヒト型抗体
投与経路	点滴静注	皮下注（自己注射）	皮下注	皮下注（自己注射）	皮下注	皮下注
投与間隔（維持期）	8週	2週	12週	2週	4週	2週
投与量（増量）	5~10mg/kg	40mg/80mg	45mg/90mg	300mgのみ	80mgのみ	210mgのみ
適応疾患	GPP Ps. Erythroderma PsA PsV	PsA PsV	PsA PsV Ps. Erythroderma	GPP PsA PsV	GPP Ps. Erythroderma PsA PsV	GPP Ps. Erythroderma PsA PsV

GPP: 反発性膿疱性乾癬  
 Ps. Erythroderma: 乾癬性紅皮症  
 PsA: 尋常性乾癬  
 PsV: 乾癬性関節炎

### 2-3) 乾癬，乾癬性関節炎

乾癬はT細胞性免疫に基づく慢性炎症性皮膚疾患であり，乾癬患者の約10%で乾癬性関節炎を合併する．皮膚病変部，関節炎部ともにTNF $\alpha$ ，IL-1，IL-17などのサイトカインの高発現が認められ，病態への関与が指摘されてきた．

TNF $\alpha$ は病変部で骨髄様樹状細胞（mDC）を活性化するとともにマクロファージに作用し，IL-12，IL-23，TNF $\alpha$ 産生を誘導し，NKT細胞に作用しIFN $\gamma$ ，TNF $\alpha$ 産生を誘導する．mDCから産生されたIL-23はTh17細胞に作用し，IL-17A/FとIL-22の産生を誘導する．これらを基礎

として、乾癬および乾癬性関節炎に対して、TNF阻害薬、抗IL-12/23p40抗体、抗IL-17A抗体、抗IL-17RA抗体などが現在保険適応となっている(表2)。

#### 2-4) 血管炎症候群

血管炎症候群については、大血管炎である高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に対して、IL-6受容体抗体製剤であるトシリズマブが適応承認されている。また、小血管炎に分類されるANCA関連血管炎のうち、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)に対してリツキシマブが適応承認され、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)に対して抗IL-5モノクローナル抗体であるメボリズマブが適応承認された。

#### 2-5) 多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)

PM/DMに対しては、TNF阻害薬、IL-1阻害薬などの臨床研究を実施されたが、それぞれ十分効果が示せなかった。抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブについては、PM/DMへ有効であるとの症例報告があったことから、多施設共同ランダム化二重盲検試験を実施されたが十分な効果は示せなかった。T細胞共刺激阻害剤のアバタセプトは現在臨床試験が進行中である。

#### 2-6) 強皮症(SSc)

発症早期びまん型全身性強皮症の皮膚効果および肺の線維化に対してリツキシマブとエンドキサン静脈投与(IVCY)の効果を比較する試験では、IVCYに比較して有意な治療効果があり、副作用はIVCYより少ないことも示された<sup>1)</sup>。

IL-6受容体抗体製剤であるトシリズマブも発症早期びまん型全身性強皮症の皮膚硬化、肺の線維化に対するプラセボとの比較試験が複数実施されているが、効果についての評価は定まっていないのが現状である。

#### 2-7) 成人発症Still病

標準治療はステロイド投与である本疾患は、ステロイド減量再燃例やステロイド抵抗例においては、メトトレキサート(MTX)やシクロスポリン(CyA)などが併用される。また、これらの難治例に対して生物学的製剤の投与症例が報告されている。IL-1阻害薬であるアナキンラ、

IL-6阻害薬であるトシリズマブ、TNF阻害薬であるインフリキシマブ、エタネルセプトなどである。これらの報告からは、慢性関節炎型ではTNF阻害薬をまず選択し、効果不十分であればIL-6阻害薬にスイッチする報告が多く、全身型であれば、IL-1阻害薬をまず選択し、効果不十分であればやはりIL-6阻害薬にスイッチしているものが多い。

現時点で、IL-6阻害薬であるトシリズマブが本疾患に対して公知申請されている。

#### 2-8) シェーグレン症候群

本疾患に対して抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブの試験が行われているが、倦怠感の改善はえられているが、その他の病態の改善は得られていない。抗CD22モノクローナル抗体であるエブラツズマブは腺症状、線外症状ともに一定の効果を示している。T細胞共刺激阻害剤であるアバタセプトについては、評価がまだ定まっていない。その他、IL-6阻害剤、抗BAFF抗体など複数の薬剤が治験中である。

### 3. 生物学的製剤の種類

#### 3-1) サイトカインをターゲットとした薬剤

##### 3-1-1) TNF阻害剤

TNF $\alpha$ は代表的な炎症性サイトカインであり、関節リウマチ(RA)治療において、生物学的製剤の治療ターゲットとして最も臨床応用された。TNFを標的とする製剤はTNFと結合することでその作用を抑制するもので、現在日本で使用可能な製剤としては、TNF $\alpha$ は腫瘍壊死因子として最初同定されたことからこれらの製剤の投与によって、悪性腫瘍の増加が懸念されたが、現時点ではこれに対して否定的な報告が多い<sup>2)</sup>。製剤の構造としては、

①抗体製剤、②TNF受容体とIgG1のFc領域の融合蛋白、③抗体のFab'領域とポリエチレングリコールの融合蛋白の3種類がある。①については、膜結合型TNF $\alpha$ に結合し生じる補体依存性細胞傷害作用(CDC)や、TNF $\alpha$ 産生細胞に結合した抗体製剤のFc部分にFc受容体を持つエフェクター細胞が結合することによって生じる抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)が生じ臨床効果を高める因子になっていると考えられて

いる<sup>3)</sup>。

TNF阻害薬は、薬剤により異なるが、関節リウマチやBehçet病だけでなく、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、Behçet病による難治性ぶどう膜炎、潰瘍性大腸炎・Crohn病などの炎症性腸疾患、をはじめとする膠原病疾患だけでなく、川崎病にも適応承認されている。特に関節リウマチに対してエビデンスが集積されており、薬剤によっては、寛解を達成してから生物学的製剤を休薬した後も疾患活動性を抑え続けることが期待できる“Bio-free”や、すべての治療薬を休薬してからも疾患活動性の鎮静化が持続することを期待できる“Drug-free”の可能性も具体的な治療目標に考えられるようになってきている。

以下、各製剤の有用性、特徴について概説する。

3-1-1-1) インフリキシマブ (IFX; infliximab, レミケード<sup>®</sup>), インフリキシマブBS (インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」<sup>®</sup>, 同「日医工」<sup>®</sup>, 同「あゆみ」<sup>®</sup>, 同「CTH」<sup>®</sup>, 同「ファイザー」<sup>®</sup>)

マウス由来の蛋白を含むキメラ型抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体であり、静注製剤である。キメラ型であることからヒト抗キメラ抗体の産生により効果が減弱する可能性があり(免疫原性)、関節リウマチ治療においてはMTXを併用すること、血中濃度を早く上昇させるために投与開始時は投与間隔を短くする負荷投与 (loading dose) を行うこととなっている。

RA治療についてのBeSt試験<sup>4)</sup>では、治療開始当初から強力な治療を行った方が、臨床アウトカムはより良好なものとなり、また、ステロイド、生物学的製剤の休薬だけでなく、RA治療において中心的DMARDsであるメトトレキサート (MTX) の中止を含めた治療目標も現実的なものとして考えられることが示された。IFXは関節リウマチ治療に対して生物学的製剤の登場後に、治療に生物学的製剤をどのように使用するか、また、休薬はできるのか、できるとすればどのように進めるのか、についてのエビデンスを初めて示した薬剤となった。

IFX先発品の承認が2003年とTNF阻害剤の中では最も早く、現在では、バイオシミラーで承認されていない疾患もあるが、先発品では関節リウマチやBehçet病、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、Behçet病による難治性ぶどう膜炎、潰瘍性大腸炎・Crohn病などの炎症性腸疾患、川崎病、と多岐にわたる疾患に適応をもっている。

3-1-1-2) エタネルセプト (ETN; etanercept, エンブレル<sup>®</sup>), エタネルセプトBS (エタネルセプトMA<sup>®</sup>)

エタネルセプトは可溶性抗TNF受容体とヒトIgG1との融合蛋白で皮下注射製剤である。TNF $\alpha$ だけでなくlymphotoxin $\alpha$  (TNF $\beta$ )の抑制作用を有することが他のTNF阻害剤と異なる点である。米国では1998年、本邦では2005年に承認され、関節リウマチと若年性特発性関節炎に適応を有している。PRESERVE試験<sup>5)</sup>では、中疾疾患活動性の早期RA患者にMTXに加え、ETNを使用し、寛解を達成できた群では、ETNの減量が可能なことが明らかになり、生物学的製剤を使用した関節リウマチ治療での問題点の一つである高い薬剤コストに対しての医療費抑制の可能性が示された。

3-1-1-3) アダリムマブ (ADA; adalimumab, ヒュミラ<sup>®</sup>)

完全ヒト型抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体で40mgを2週毎に皮下投与する。米国では2002年に、本邦では2008年にTNF阻害剤としては3番目に承認され、現在までに関節リウマチの他、Crohn病、潰瘍性大腸炎、尋常性乾癬・膿疱性乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、腸管型Behçet病、若年性特発性関節炎、非感染性ぶどう膜炎など10疾患に対して適応を持っている。本薬剤はマウスとヒトのキメラ型抗体であったIFXと異なり、ヒトモノクローナル抗体で完全ヒト型であることから、MTX併用の必要性についても検証が行われた。DE011試験 (海外)<sup>6)</sup>やCHANGE試験 (国内)<sup>7)</sup>などのADA monotherapyについての試験結果からは、RA治療における保険承認においてMTXの併用が必須とはされなかった。しかし、販売開始後、症例数が増える

にしたがい、当初予想されていたよりも抗ADA抗体 (Anti-adalimumab antibodies ; AAAs) が日本人では産生されやすいことが判明<sup>7)</sup>。実臨床では多くの症例でMTX併用下での投与が行われている。最近の報告では、特定のHLA型の存在により抗生剤抗体の出現リスクが上昇する可能性が報告されている<sup>8)</sup>。

一方、十分量のMTXを併用している状況下では、PREMIER試験<sup>9)</sup>の10年のデータをはじめとして長期間の治療成績でも良好であることが報告されるとともに、同じ抗体製剤であるIFXと同様、OPTIMA試験 (海外)<sup>10)</sup>、HONOR試験 (国内)<sup>11)</sup>での結果から、前述のIFX同様、Bio-free (薬剤中止) 寛解を目指せる可能性が報告された。

#### 3-1-1-4) ゴリムマブ (GLM; golimumab, シンボニー<sup>®</sup>)

完全ヒト型抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体で、通常50mgまたは100mgを4週毎に皮下投与する。TNFを標的とした生物学的製剤としては国内4番目、そのうち抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体としては、2003年のIFX、2008年のADAに続いて3番目の製剤として2011年に承認され、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎に対して適応を有している。

GLMは免疫原性が低いことが特徴の一つとされていて、Thomas SSらは<sup>12)</sup>、68論文 (14651人) のリウマチ性疾患患者 (RA, SpA, IBD) におけるTNF阻害剤の中和抗体の出現率を検証。全体では12.7%であり、薬剤別ではIFX 25.3%, ADA 14.1%, CZP 6.9%, GLM 3.8%, ETN 1.2%と抗体製剤の中では最も中和抗体の出現頻度が低いことが報告した。このような免疫原性の低さから、GLMは投与間隔を他の皮下注製剤より長い4週間間隔とされることになった。また、GO-MONO研究<sup>13)</sup>でも報告されているように、MTXの併用無しでの継続率・効果の高さから、最近高齢化している関節リウマチ患者の重要な治療の選択肢の一つとなっている。

#### 3-1-1-5) セルトリズマブペゴル (CZP; certolizumab pegol, シムジア<sup>®</sup>)

完全ヒト型抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体のFc

領域を除いたFab'部分にポリエチレングリコール (PEG) を結合させた世界初のペグ化抗TNF抗体製剤である。PEGを結合させることで免疫原性の低下、蛋白分解を受けにくくなることともに体内で炎症部位に集積しやすくなることが示されている。一方、Fc部分を持たないため、通常のモノクローナル抗体製剤にみられるようなCDC, ADCC活性は示さない。前述のように免疫原性は低くなったと言われているが、国内のCZP mono-therapyの試験でHIKARI試験<sup>14)</sup>では、抗CZP抗体が15.5%に出現しやや頻度は高かった。

通常200mgを2週毎か、400mgを4週毎に皮下投与する。米国では2009年に、本邦では2012年に承認され、関節リウマチに対してのみ適応がある。また、本剤は他の抗体製剤と異なり、ほとんど胎盤を通過しないことで、ETNと同様、妊婦にも比較的安全に使用できる薬剤として位置づけられている。

#### 3-1-2) 抗IL-6受容体抗体

##### 3-1-2-1) トシリズマブ (TCZ; tocilizumab, アクテムラ<sup>®</sup>)

日本で開発されたヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体で、膜結合型および可溶性IL-6受容体と結合することによりIL-6の受容体への結合を競合的に阻害。その結果、IL-6受容体を介する炎症反応を抑制する。現在のRA治療における生物学的製剤の多くを占めるTNF阻害剤とは標的が異なる薬剤であるが、関節リウマチ治療において、SATORI試験<sup>15)</sup>やAMBITION試験<sup>16)</sup>などの結果から、唯一mono therapyでMTX投与群より寛解の割合、関節破壊の抑制効果などにおいて有効性が高い結果が報告された薬剤であり、単剤投与でのTCZの優越性はヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) リコメンデーションでも「従来の合成DMARD (csDMARD) の併用が困難な場合にはIL-6阻害薬とJAK阻害薬が他の生物学的製剤に比べて多少優れているかもしれない」とされている<sup>17)</sup>。MTXの併用が必要かどうかについては、ACT-RAY試験<sup>18)</sup>の結果からは他の生物学的製剤と同様、MTXを併用した方が、寛解率、関節破壊の進行抑制効果は高いこ

とが示されている。

TCZは2008年に静注製剤、2013年に皮下注射製剤が発売され、日本では関節リウマチの他、若年性特発性関節炎、キャッスルマン病に適応を持っていたが、TAKT試験<sup>19)</sup>、GiACTA試験<sup>20)</sup>の結果などから2017年8月に高安静脈炎(TAK)と巨細胞性動脈炎(GCA)に対しても保険適応が追加承認された。これらの血管炎の治療はステロイドが第1選択薬として使用されるが、寛解困難例やステロイド減量途中での再燃例などに対してこれまでMTX、アザチオプリン(AZP)、タクロリムス(TAC)、シクロスポリンA(CyA)などが経験的に併用されてきたが、いずれもエビデンスのある免疫抑制剤はなかった。結果、発症年齢の若いTAKの症例は特にステロイド投与量が多い状態での治療が長期にわたり、様々な副作用が起きていたのが現状であったことから、今後、両疾患の予後の改善が期待される。

### 3-1-2-2) サリムマブ(SAR; sarilumab, ケプザラ<sup>®</sup>)

トシリズマブ同様、ヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体で、IL-6受容体を介する炎症反応を抑制する。通常150mg、または200mgを2週毎に皮下投与する。米国では2017年に、本邦では2017年9月に承認された。臨床効果はMOBILITY試験<sup>21)</sup>、TARGET試験<sup>22)</sup>でMTX効果不十分なRA症例、TNF阻害薬に対する効果不十分なRA症例に対するDAMRDs併用療法で有効性が示され、国内でもKAKEHASHI試験<sup>23)</sup>、HARUKA試験などで有効性、安全性が評価された。日本では現時点で関節リウマチに対してのみ保険適応となっている。先に発売されているTCZとターゲットが同じで、TCZに比較し効果発現はやや早い、ほぼ同等の臨床効果・副作用発現頻度であり、薬価がTCZより高価である本薬剤とTCZとの使い分けが今後の課題であると考えられる。

### 3-1-3) IL-1阻害剤

#### 3-1-3-1) カナキヌマブ(Canakinumab, イラリス<sup>®</sup>)

IL-1は炎症性サイトカインの一つである。IL-1シグナル阻害の方法はいくつかあるが、血中に

優位に存在するIL-1 $\beta$ を標的とした抗IL-1 $\beta$ 抗体製剤としてカナキヌマブ(Canakinumab, イラリス<sup>®</sup>)が日本でも2018年に承認された。適応疾患としては、クリオピリン関連周期性発熱症候群、高IgD症候群、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱、若年性特発性関節炎(全身型)となっているが、前述した成人発症スティル病に対しては保険承認されていない。

また、IL-1受容体の分子結合部位とヒトIgG1のFc部分との融合蛋白であるリロラセプト(rilonacept, <sup>®</sup>Arcalyst)は米国で承認され、クリオピリン関連周期性発熱症候群(CAPS)に対して保険適応されている。

#### 3-1-3-2) アナキンラ(anakinra, Kineret<sup>®</sup>)

IL-1受容体に対するIL-1競合分子であるアナキンラ(anakinra, Kineret<sup>®</sup>)はRAや成人発症スティル病に対して有効性が認められ米国で承認されているが、日本ではこれまでに発売されているTNF阻害剤をしのぐ効果は認められず、承認には至らなかった。

#### 3-1-4) IL-17阻害剤

IL-17はIL-17A~FでIL-17ファミリーを構成しており、Th17細胞だけでなくCD8陽性細胞、 $\gamma$  $\delta$ T細胞、NKT細胞など多くの免疫細胞から産生されている。乾癬、関節リウマチ、強直性脊椎炎などの膠原病疾患ではIL-17の過剰発現があることがわかっており、IL-17をターゲットとした薬剤が複数開発・開発途中である。

#### 3-1-4-1) セクキヌマブ(SEC; secukinumab, コセンティクス<sup>®</sup>)

セクキヌマブは2014年に承認された完全ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体である。尋常性乾癬に対しては、FIXTURE<sup>24)</sup>、ERASER、FEATUREなどの第Ⅲ相試験で有効性が示され、日本でも2014年12月に適応承認された。乾癬性関節炎に対しては、FUTURE1、FUTURE2試験で、24週時点、および2年の時点での有効性、臨床効果の持続性が示された結果、乾癬性関節炎に対して適応承認された。適応疾患として、膿疱性乾癬も承認されていたが、2018年12月新たに強直性脊椎炎に対しても適応が追加承認された。

関節リウマチについては、NURTURE1試験において、TNF阻害剤無効の活動性RA症例に対してプラセボ、SEC、abataceptで比較を行った。関節症状20%改善率では、プラセボに対して有意な改善効果が示されたが、abataceptより改善効果は低く、関節症状50%改善率ではプラセボに対する有意差が示すことはできなかった。以上の結果などから、RAに対する適応承認申請は見送られた。

### 3-1-4-2) プロダルマブ (BRD; brodalumab, ルミセフ<sup>®</sup>)

プロダルマブは2016年に日本で承認された完全ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体である。プロダルマブはヒトIL-17受容体 (R) Aの細胞外ドメインに特異的に結合してIL-17Aだけでなく、IL-17A/F, IL-17C, IL-17F, およびIL-17EのIL-17RAへの結合を競合的に阻害し、IL-17シグナル伝達経路が病態形成と増悪に深く関与する炎症性疾患である尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対して適応承認されている。本薬剤は皮膚症状・関節症状について、既存薬に比べて高い臨床効果が示されている。これはIL-17シグナルに関与する複数のサイトカインを阻害することが影響している可能性が指摘されている。

### 3-1-4-3) イキセキズマブ (ixekizumab, トルツ<sup>®</sup>)

イキセキズマブはヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体であり、セクキズマブと同様ヒトIL-17Aに結合することによりIL-17シグナル伝達経路を阻害する。乾癬患者に対しては、第Ⅲ相臨床試験として、UNCOVER-1 (外国人・日本人)、UNCOVER-2 (外国人)<sup>25)</sup>、UNCOVER-J (日本人)、IXORA-P (外国人・日本人)で、プラセボに対しての有意な臨床成績が示された。また、乾癬性関節炎に対しては、SPIRIT-P1 (外国人・日本人)でプラセボに対して有意な臨床効果が示された。

現在、適応疾患としては、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対して適応がある。

### 3-1-5) IL-12/23

・ウステキヌマブ (ustekinumab, ステララーラ<sup>®</sup>)

Th17細胞の分化・増殖にはIL-12とIL-23の存在が必要であり、これらのサイトカインはサブユニットp40を共有しているヘテロダイマーである。ウステキヌマブはこのサブユニットp40に対する完全ヒト型抗IL-12/23p40モノクローナル抗体である。適応疾患として、尋常性乾癬、乾癬性関節炎だけでなく、消化器領域でCrohn病に対しても適応承認を受けている。

### 3-2) T細胞をターゲットとした薬剤

・アバタセプト (abatacept, オレンシア<sup>®</sup>)

T細胞の活性化はT細胞上に発現するT細胞受容体と抗原提示細胞上に発現するMHC + 抗原ペプチドとの結合に加え、共刺激分子にも制御されている。T細胞上に発現しているCD28はT細胞の活性化を促す分子であり、抗原提示細胞上に発現しているCD80/CD86と結合することによりT細胞を活性化するシグナルを送ることができる。一方、TNF細胞の活性化を抑制する共刺激分子として、細胞障害性T細胞関連抗原4 (CTLA-4)がある。CTLA-4はCD28がナイーブT細胞表面に恒常的に発現しているのに対して、T細胞活性化の24～48時間後にT細胞表面に発現する。CTLA-4はCD28と比較してCD80/CD86に対する結合親和性が270~2800倍高く、CD28と結合することによって、CD28を介する共刺激シグナルを阻害するとともに、CD80/CD86分子とCTLA-4が結合することによりT細胞内の抑制性シグナルが伝達される。ヒトCTLA4の細胞外ドメインとヒトIgG1のFcドメインの融合蛋白であるアバタセプト (abatacept, <sup>®</sup>オレンシア)は、前述のCD80/CD86分子とCD28分子の結合を阻害することにより、関節リウマチにおいて重要な炎症性サイトカインの上流に位置するT細胞の活性化を抑制することにより炎症を制御している。

アバタセプトは、RA治療においてTNF阻害剤に比べて効果発現は遅いが、その臨床症状の改善効果、骨破壊進行の抑制効果、身体機能の改善効果は、TNF阻害剤とほぼ同等であり、重篤な感染症の発症リスクはTNF阻害剤に比べて低



いことが示されている。現在の適応疾患はRAのみであるが、シェーグレン症候群にも有効性が報告されている。投与方法はトシリズマブと同様に皮下注射製剤と点滴製剤の2種類がある<sup>26)</sup>。

### 3-3) B細胞をターゲットにした薬剤

#### 3-3-1) リツキシマブ (rituximab, リツキシマブ<sup>®</sup>)

リツキシマブはB細胞上に発現するCD20に対するキメラ型モノクローナル抗体であり、CDC/ADCCによりB細胞を除去する。血液疾患の中でCD20陽性悪性リンパ腫の治療に用いられているが、膠原病疾患領域では、顕微鏡的多発血管炎(MPA)や多発血管炎性肉芽腫症(GPA)などのANCA関連血管炎に関与する自己抗体であるANCAを産生する形質細胞へのB細胞からの分化を、リツキシマブによって阻害し、病勢を鎮静化することが判明しており、再発症例の寛解導入療法として、またはシクロフォスファミドが使用できない症例の寛解導入療法として日本で2013年公知申請を経て適応承認されている<sup>27)</sup>。

全身性エリテマトーデス(SLE)でも効果が期待されたが、現時点で、有効性を示唆するcase series研究は多数報告されているが、EXPLORER試験<sup>28)</sup>、LUNAR試験<sup>29)</sup>では有効性が証明できなかった。しかし、これらの試験では筋骨格系を主症状とした対象症例の選び方、また、大量のステロイドと免疫抑制剤の併用下での検討、そして有効性評価基準の設定方法など試験デザインに問題があったことが指摘されている。そこで現在、日本リウマチ学会ではループス腎炎に対して公知申請中である。

また、RAに対しては、海外ではTNF阻害薬無効またはTNF阻害薬禁忌の活動性RA症例に対して承認されているが、日本では本薬剤は承認申請がされていない。

#### 3-3-2) ベリムマブ (Belimumab, ベンリスタ<sup>®</sup>)

BAFF (BLyS) はB細胞の生存・選択に必要なホメオスタシスに関わる分子として発見された。BAFFはTNFファミリーに属する分子であり、未熟B細胞の生存と分化、成熟B細胞の

増殖、自己反応性B細胞の生存刺激や形質細胞の生存延長延長にも関与する。BAFFは血清中に可溶性BAFFSとして存在しているが、抗BAFFモノクローナル抗体であるベリムマブはこの可溶性BAFFに結合することにより、シグナル伝達を制限する。BLISS-52試験、BLISS-76試験のランダム化比較試験において、SLEの寛解導入、再燃予防の有効性が示され、米国で2011年、日本では、2017年に承認された。しかし、疾患活動性のある程度鎮静化した維持期に導入した複数の自験例においては、倦怠感の改善は得られる症例も散見されるが、その他の抗dsDNA抗体価や補体値の改善など血清学的な異常値に対する臨床効果は限定的である。

今後、どのような疾患ステージに対しての投与が最適かについての検証が望まれる。

## おわりに

今回、膠原病疾患に対して現在保険適応承認されている生物学的製剤を中心に解説を行った。関節リウマチに対しては、TNF阻害薬、IL-6受容体阻害薬、T細胞活性化に関与する共刺激阻害剤などすでに10種類前後が発売または発売準備中の状態で、臨床成果についてもかなりの成果を上げていると思われ、その他、大血管炎、ANCA関連血管炎についても一定の成績が得られている。しかし、シェーグレン症候群、強皮症、皮膚筋炎・多発性筋炎、全身性エリテマトーデスなど多くの自己免疫性疾患では現時点で十分な効果が得られる生物学的製剤の開発には至っていないのが現状である。ただ、冒頭でも述べたように現在も様々な生物学的製剤が開発中で有り、今後のさらなる成績向上が待たれるところである。

川人 豊はアステラス製薬(株)、旭化成ファーマ(株)、グラクソスミスクライン(株)より研究費、アステラス製薬(株)、旭化成ファーマ(株)、エーザイ(株)、中外製薬(株)、 Bristol-Myers(株)より講演料を受領している。

和田 誠は、開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Sircar G, Goswami Rp, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology* 2018; 57: 2106-2113.
- 2) Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto Jp, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 898-908.
- 3) Maurizio Benucci, Gianantonio Saviola, Mariangela Manfredi, Piercarlo Sarzi-Puttini, Fabiola Atzeni. Tumor necrosis factors blocking agents: analogies and differences. *Acta Biomed* 2012; 83: 72-80.
- 4) Klarenbek, N. B., Güler-Yüksel, M, van derKooij, S. M, et al. The impact of four dynamic, goal-stered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1039-1046.
- 5) Karel Pavelka, Zoltan Szekanecz, Nemanja Danjanov, Maria Majdan. Evgeny Nasonov. Vadim Mazurov. Tibor Fabo. Eustratios Bananis. Heather Jones. Annette Szumski. Boxiong Tang. Sameer Kotak. Andrew S. Koenig. Radu Vasilescu. Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderately active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1275-1281.
- 6) LBA van de Putte, C Atkins, M Malaise, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 508.
- 7) Nobuyuki Miyasaka. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 252.
- 8) Niko K. Bender, Christoph E.Heiling, Benjamin Droll, et al. Immunogenicity, Efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatol Int* 2007; 27: 269.
- 9) van der Heijide D, Breenveld FC, Kavanaugh A, et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol* 2010; 37: 2237-2246.
- 10) Kavanaugh A, Fleischman RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomized, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 64.
- 11) Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 389.
- 12) Bumester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517-524.
- 13) Sarah S. Thomas, Nabeel Borazan, Nashla Barroso, Lewei Duan, Sara Taroumian, Benjamin Kretzmann, Ricardo Bardales, David Elashoff, Sitaram Vangala, Daniel E. Furst, Immunogenicity to TNF Inhibitors. *BioDrugs*. DOI 10.1007//s40259-015-0134-5, 2015.
- 14) Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Ukyo Y, Ishii Y, Yoshinari T, Baker D; GO-MONO study group. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 770-779.
- 15) Yamamoto K,Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese. patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 552.
- 16) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate ( SATORI ) : significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 12.
- 16) JONES G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin*

- Immunol 2010; 6: 189-195.
- 17) Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960.
  - 18) Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 43.
  - 19) Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 348.
  - 20) Stone JH, Tuckwell K, Dimonas S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 317.
  - 21) Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2424.
  - 22) Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response of intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 277.
  - 23) Roy Fleischmann, Janet van Adelsberg, Yong Lin, Geraldo da Rocha Castelar-Pinheiro, Jan Brzezicki, Pawel Hrycaj, Neil M. H. Graham, Hubert van Hoogstraten, Deborah Bauer, and Gerd R. Burmester. *Arthritis Rheum* 2017; 69: 277-290.
  - 24) Richard G. Langley, M.D., Boni E. Elewski, M.D., Mark Lebwohl, M.D., Kristian Reich, M.D., Ph.D., Christopher E.M. Griffiths, M.D., Kim Papp, M.D., Ph.D., Lluís Puig, M.D., Ph.D., Hidemi Nakagawa, M.D., Ph.D., Lynda Spelman, M.B., B.S., Bardur Sigurgeirsson, M.D., Ph.D., Enrique Rivas, M.D., Tsen-Fang Tsai, M.D., Norman Wasel, M.D., Stephen Tying, M.D., Ph.D., Thomas Salko, B.A., Isabelle Hampele, Ph.D., Marianne Notter, M.S., Alexander Karpov, Ph.D., Silvia Helou, M.D., Ph.D., and Charis Papavassilis, M.D., Ph.D., for the ERASURE and FIX-TURE Study Groups. Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326-338.
  - 25) Christopher E M Griffiths, Kristian Reich, Mark Lebwohl, Peter van de Kerkhof, Carle Paul, Alan Menter, Gregory S Cameron, Janelle Erickson, Lu Zhang, Roberta J Secrest, Susan Ball, Daniel K Braun, Olawale O Osuntokun, Michael P Heffernan, Brian J Nickoloff, Kim Papp, for the UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. *LANCET* 2015; 386: 541-551.
  - 26) Michael Schiff, Michael E Weinblatt, Robert Valente, Desiree van der Heijde, Gustavo Citera, Ayanbola Elegbe, Michael Maldonado, Roy Fleischmann. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 86-94.
  - 27) John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D., Philip Seo, M.D., M.H.S., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Anthony Turkiewicz, M.D., Nadia K. Tchao, M.D., Lisa Webber, R.N., Linna Ding, M.D., Ph.D., Lourdes P. Sejismundo, R.N., B.S.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., David Weitzenkamp, Ph.D., David Ikle, Ph.D., Vicki Seyfert-Margolis, Ph.D., Mark Mueller, B.S., C.C.R.P., Paul Brunetta, M.D., Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D., Duvuru Geetha, M.D., Karina A. Keogh, M.D., Eugene Y. Kissin, M.D., Paul A. Monach, M.D., Ph.D., Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D., Ph.D., Steven R. Ytterberg, M.D., and Ulrich Specks, M.D. et al., for the RAVE-ITN Research Group. *N Engl J Med* 2012; 363: 221-232.
  - 28) JT Merrill, JP Buyon, RA Furie, KM Latinis, C Gordon, H-J Hsieh and P Brunetta. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 2011; 20: 709-716.
  - 29) Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215-1226.

## 著者プロフィール



## 和田 誠 Makoto Wada

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学・助教

略 歴：1998年3月 国立愛媛大学医学部医学科卒業

1998年4月 京都府立医科大学第1内科

1999年4月 国立舞鶴病院 内科

2002年4月 公立山城病院 消化器内科医員

2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科

(専攻：総合医科学，主科目：生体機能制御学)

主研究テーマ：siRNAによる関節滑膜炎の制御

2007年3月 同 卒業

2007年4月 公立山城病院内科医員

2013年4月 京都山城総合医療センター リウマチ科医長

2015年4月 同 リウマチ科部長

2016年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 病院助教

2017年7月～現職

専門分野：膠原病，リウマチ，アレルギー分野

- 主な業績：1. Wada M, Kawahito Y, Kimura S, Kohno M, Ishino H, Kimura M, Omoto A, Yamamoto A, Hamaguchi M, Tsubouchi Y, Tokunaga D, Hojo T, Ashihara E, Maekawa T, Yoshikawa T. siRNA targeting PLK-1 induces apoptosis of synoviocytes in rheumatoid. *Biochem Biophys Res Commun*, **357**: 353-359, 2007.
2. Kida T, Seno T, Nagahara H, Inoue T, Nakabayashi A, Kukida Y, Fujioka K, Fujii W, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Roles of high-morbidity group box 1 and thrombin in murine pulmonary fibrosis and the therapeutic potential of thrombomodulin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **314**: L473-L483, 2017.
3. Kaneshita S, Tanino Y, Wada M, Fujimoto Y, Fujita N, Kawahito Y. Osteitis in the vertebral body due to *Treponema pallidum*. *IDcases*. **10**: 91-92, 2017.
4. Kaneshita S, Kida T, Yokota I, Nagahara H, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Risk Factors for Cytomegalovirus Disease with Cytomegalovirus Re-activation in Patients with Rheumatic Disease. *Mod Rheumatol*. **24**: 1-12, 2018.