

現在治験中の新しい抗リウマチ治療薬

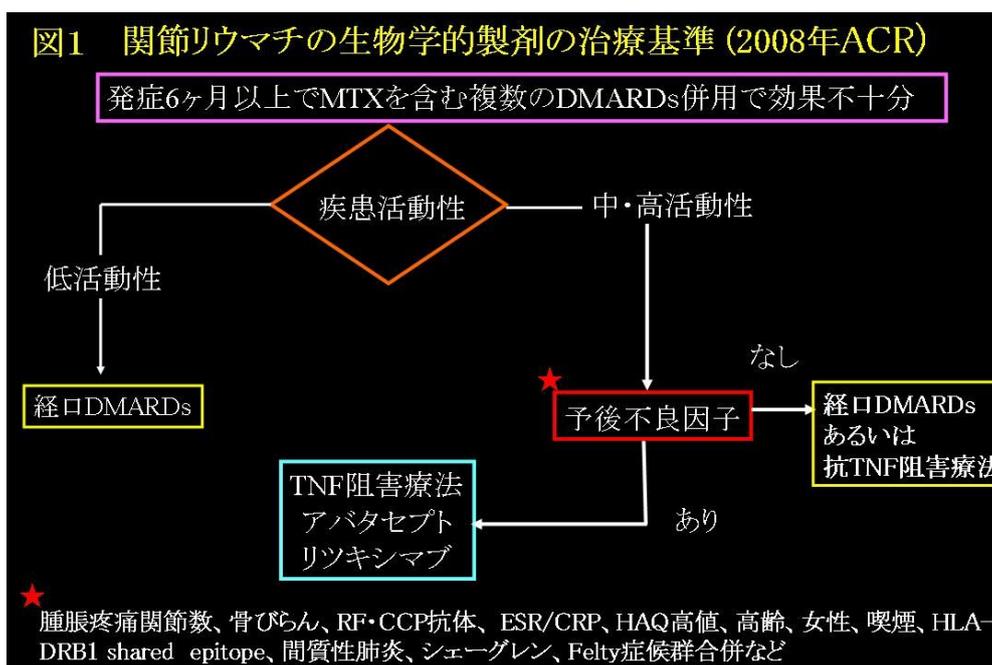
齋藤和義、山岡邦宏、田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座

(2009年 第10回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ(RA)の薬物療法は、メトトレキサート(MTX)などの抗リウマチ薬(DMARDs)の導入によって、それまでの非ステロイド系抗炎症鎮痛薬による関節疼痛・腫脹の軽減から RA 病態の根本である自己反応性リンパ球を是正することによる「根本治療」が可能となった。将来的な ADL を規定する関節破壊が、罹患後 2 年以内に急速に進行することが明らかになり、アメリカリウマチ協会(ACR)は RA と診断された場合、抗リウマチ薬による根本療法を 3 ヶ月以内には開始することを 2002 年に Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update に提唱した¹⁾。このガイドラインでは、MTX などに対して効果不十分である場合には、生物学的製剤の導入を推奨した。生物学的製剤は、RA の炎症病態の中心をなす炎症性サイトカインを標的とした分子標的治療であり、2003 年 7 月わが国においてもキメラ型抗 TNF α 抗体インフリキシマブが RA に承認され、本邦初の生物学的製剤として使用可能となった。その後、2005 年 4 月からは可溶性 TNF 受容体 Ig 複合体であるエタネルセプトが、2008 年にはヒト型抗 TNF α 抗体、ヒト化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブが保険収載された。これらの生物学的製剤は、DMARDs に対する効果不十分症例に対しても極めて高い疾患活動性制御および骨破壊の抑制をもたらしたが、寛解導入率は約 3 割であり、残りでは効果不十分である。従って、新規の治療薬の登場が待たれるところであり、既に欧米では認可された薬剤を含み、種々の治験が本邦でも進行中である。

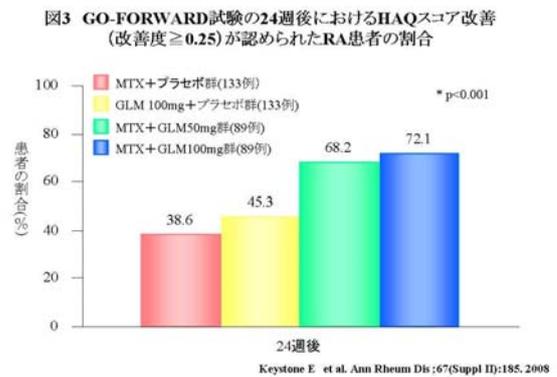
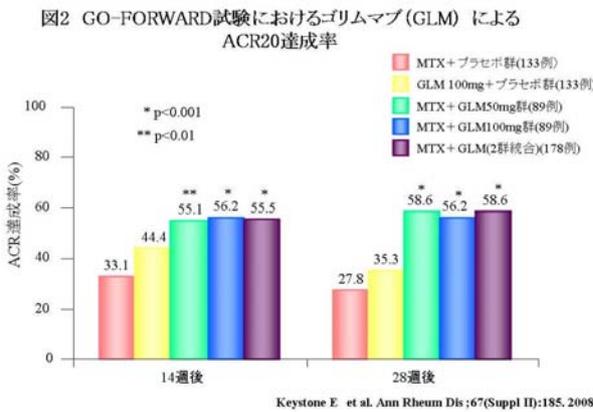
現在、本邦で治験中の RA に対する薬剤は、炎症性サイトカインおよびそのシグナル伝達経路を阻害するもの、リンパ球を標的としたものなどがある。このうち、アバタセプト(abatacept:CTLA4-Ig融合蛋白)は T リンパ球を、キメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブは B リンパ球を標的とした代表的な生物学的製剤である。2008 年に ACR が提唱した治療における推奨において、罹病期間 6 ヶ月以上で以前の MTX 併用療法が無効または他の低分子 DMARDs を順次投与しても図 1 に示したように疾患活動性が中程度以上あり予後不良因子のある場合には TNF 阻害剤、アバタセプト、リツキシマブを選択することが推奨されている²⁾。



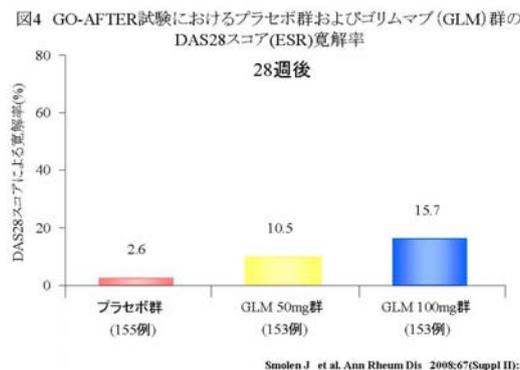
1. 炎症性サイトカインを標的とした治療

1) ゴリムマブ (Golimumab)

ヒト抗 TNF- α モノクローナル抗体であり、米欧では、RA、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎を対象疾患として第 III 相臨床試験段階にあり、本邦でも第 I 相臨床試験が終了し、II/III 試験へ移行中である。米国で施行された第 III 相試験 GO-FORWARD (Golimumab for Subjects with Active RA Despite methotrexate)は、多施設、無作為、2 重盲検試験であるが、MTX 投与にもかかわらず疾患活動性が持続する抗 TNF 阻害療法経験の無い RA 患者 444 例を対象として MTX+プラセボ、プラセボ+ゴリムマブ 100mg、MTX+ゴリムマブ 50mg あるいは 100mg 併用群の 4 群での検討が行われた。ゴリムマブは 4 週毎に皮下注射された³⁾。その結果、ゴリムマブ併用群では MTX 単独群に比して有意に優れており、14 週後の ACR20 達成率は MTX 単独群では 33.1%、ゴリムマブ 100mg 単独 44.4%、MTX+ゴリムマブ 50mg 併用群で 55.1%($P<0.01$)、100mg 併用群で 56.2%($P<0.001$)であった。この傾向は以降も維持され、24 週時点での ACR20 達成率は、MTX 単独、ゴリムマブ 100mg 単独、MTX+50mg あるいは 100mg 併用がそれぞれ 27%、35.3%、68.2%($P<0.001$)、72.1%($P<0.001$)であった。(図 2)また、24 週時点での HAQ スコアの改善(改善度 0.25 以上)が認められた RA 患者の割合についてもそれぞれ 38.6%、45.3%、68.2%、72.1%であった(図 3)。

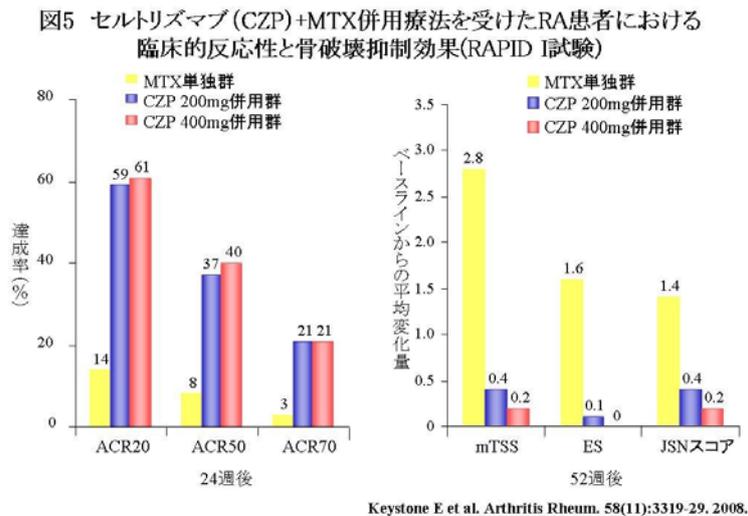


一方、何らかの原因で TNF 阻害療法を中止した活動性 RA に対する GO-AFTER (Golimumab after Former anti-TNF Therapy Evaluated in RA) 試験では、461 人の RA 患者がエントリーされた。(TNF 製剤使用歴 1 剤 65%、2 剤 25%、3 剤 10%; 既使用製剤内訳 アダリムマブ 46%、エタネルセプト 48%、インフリキシマブ 47%; TNF 阻害剤の中止理由は効果不十分 58%、その他の理由 56%) ゴリムマブ 50 mg あるいは 100 mg が 4 週毎に皮下注射され(併用薬として MTX、スルファサラジン、経口ステロイド、NSAIDs の併用は容認)、14 週での ACR20 達成率はプラセボ、ゴリムマブ 50mg、100mg でそれぞれ 18.1%、35.3%、37.9%、24 週における ACR50 達成率は 5.2%、18.3%($P<0.001$)、20.3%($P<0.001$) ACR70 達成率は 3.2%、11.8%($P<0.01$)、10.5%($P<0.01$)で、DAS28 ESR による寛解率は 0.6%、8.5%($P<0.005$)、15.7%($P<0.001$)で、効果不十分例を含む何らかの理由で TNF 阻害剤が中止された患者に対しゴリムマブ 50mg、100mg の 4 週毎の皮下注射が有効であることが示された⁴⁾(図 4)。



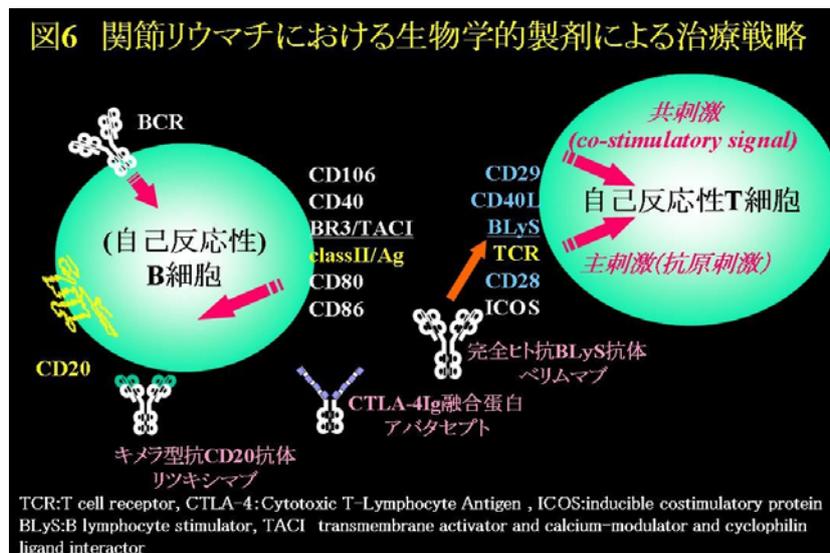
2) セルトリズマブ Certolizumab pegol)

セルトリズマブ ペゴル(CZP)は、ヒト抗 TNF- α モノクローナル抗体であり、Fc 部をもたない抗体製剤である。血中半減期の延長を意図して、抗体の Fc 部の代わりにポリエチレングリコールを結合させている。Fc領域を含まないことより Fc 誘発性の細胞毒性のリスクが少ない特徴をもつ。2つの第 III 相試験では(RAPID I, II)では CZP を MTX に併用すると 16 週後かの早期から 24 週後には関節破壊の進行は有意に阻害され、52 週後にもプラセボ群に比して有意に抑制した。24 週後の MTX 単独、MTX+CZP200mg 併用(400mg を 0,2,4 週時に投与しその後 200mg を 2 週毎に皮下注射)、MTX+CZP400mg 併用(400mg を 2 週毎)における ACR50 達成率は 8%, 37%, 40%で、52 週後の骨破壊進行(mTSS)のベースラインからの平均変化量はそれぞれ 2.8%, 0.4%, 0.2%で極めて強力に骨破壊の進行を阻害していた⁵⁾。(図 5)



2. リンパ球細胞表面分子を標的とした生物学的製剤

細胞表面分子を標的とし、細胞、或いは、細胞間相互作用を制御して治療応用する試みが精力的に展開されている。RA の B 細胞、T 細胞間では細胞表面分子を介して相互活性化する機構が存在する。従って、細胞障害活性を介するリンパ球障害、細胞間相互シグナルの制御、細胞内への正・負のシグナル伝達など免疫担当細胞を直接の標的とした治療が開発されている(図 6)。



1) T 細胞表面分子に対する生物学的製剤

i) アバタセプト(abatacept)

T 細胞の活性化には、T 細胞受容体を介する抗原刺激と共刺激分子からのシグナルの共存を必須とする。CD28 は T 細胞上に発現しており、抗原提示細胞上の B7-1(CD80)あるいは B7-2(CD86)と結合する。ナイーブ T 細胞が適当な MHC (major histocompatibility complex) 抗原とともに抗原提示細胞に提示されると、T 細胞の分化、増殖が惹起される。一方、CTLA (cytotoxic T-lymphocyte antigen)-4 は活性化された T 細胞上のみに発現し B7 と相互作用をもつ。CTLA-Ig 融合蛋白アバタセプトは B7 に対して CD28 よりも高いアフィニティーで結合することにより、この相互活性化経路を遮断する。ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF inadequate Responders) 試験では、抗 TNF α 療法で効果不十分な RA 患者を対象に、有効性と安全性が多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験で検討された。抗リウマチ薬に抗 TNF α 療法を併用しても効果不十分な活動性 RA 患者 391 例。対象患者に、アバタセプト(約 10mg/kg を、day 1、15、29、その後は 28 日毎に投与)またはプラセボを、無作為に割り付けた。6 ヶ月時点の ACR20 改善率および身体機能の改善がみられた患者の割合は共にアバタセプト群で約 50%であり、プラセボ群の約 20%に比べて有意に高かった。また、ACR50 と ACR70 の改善率もアバタセプト群で有意に高かった (ACR50:20.3% vs 3.8%、ACR70:10.2% vs 1.5%)⁶⁾。米国では 2005 年 12 月、欧州では 2007 年 5 月に承認され、海外では「Orencia」の製品名で、既に世界 40 カ国以上で販売されている。国内では 2004 年より RA 患者を対象に臨床試験が開始され、国内外の試験結果を取りまとめ、現在承認申請中である。

ii) その他の T 細胞を標的とした生物学的製剤

一方 BLyS (B lymphocyte stimulator) は BAFF (B cell-activating factor belonging to the TNF family) としても知られる 285 アミノ酸からなる TNF リガンドスーパーファミリーで BCMA (B cell maturation antigen), BAFFR (BAFF receptor), TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) の 3 種類の受容体と結合する。BLyS に対する完全ヒト抗体ベリムマブ (1 mg/kg) は、治療抵抗性の RA 患者に 4 週目まで隔週、以降 4 週毎に投与し、24 週目に 35%が ACR20 反応率を満たし、第 III 相試験準備中である。また、BLyS の障害を目的とした TACI-Ig 融合蛋白アタシセプトも臨床試験段階にある。

2) B 細胞を標的とした RA の治療

B 細胞は、骨髄造血幹細胞由来の細胞表面にイムノグロブリン (Ig) を発現する細胞で、末梢血中の約 10-15%を占める成熟 B 細胞を経て Ig 産生形質細胞に分化する。B 細胞は、B 細胞レセプター (BCR; B cell receptor) による抗原刺激の受容、あるいは T 細胞からの活性化刺激を受けて Ig 産生細胞へと分化する。活性化 B 細胞は、リウマトイド因子などの自己抗体や IL-6、TNF などの炎症性サイトカインを産生する。一方、B 細胞上には CD40、CD80 などの共刺激分子の発現が増強しており、これらの分子を介した周囲の免疫担当細胞との相互活性化に関与している。特に自己免疫病態においては、B 細胞は極めて強い抗原提示活性を有し、自己反応性 T 細胞の活性化に強く関与する。すなわち、RA の発症と病態形成の過程に於いて、B 細胞は抗原提示の stimulator、並びに、自己抗体産生の responder として中心的な役割を担うことが解明され、B 細胞表面抗原は、RA の明確な治療標的と考えられる。

本邦では、キメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブが平成 13 年に CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に保険適応が承認されているが、このリツキシマブは、マウスモノクローナル抗体 IgG1 の定常領域をヒト IgG1 κ で置換したキメラ抗体で、抗体依存性細胞障害活性と補体依存性細胞障害活性を介して、あるいはアポトーシスを誘導して B 細胞を除去する。一方、キメラ型抗体であるが故に、投与時反応や抗ヒトキメラ抗体の産生による効

果減弱などの欠点を有していた。リツキシマブはその構造において、60–65%がヒト蛋白組成であるが、ヒト化抗 CD20 抗体 オクレリズマブは90–95%が、完全ヒト抗 CD20 抗体 オファツムマブでは100%がヒトアミノ酸組成と改良されている。

i) キメラ型抗 CD20 抗体 リツキシマブ (rituximab)

Edwardsらは、11カ国26施設での161症例のMTXで効果不十分なRAを対象とした二重盲検試験を施行した。活動性RA症例を対象とした治験で、リツキシマブ投与24週でACR(American college of rheumatology)50改善基準(臨床的に明らかに50%以上の改善を示した患者の割合)を43%が達成し、48週後においても35%が維持した⁷⁾。さらに、465例のMTX抵抗性で、疾患活動性の高いRAに対して、リツキシマブ第II相後期2重盲検試験[DANCER(Dose Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA)]が実施された。MTXに加えてプラセボ、リツキシマブ500mgあるいは1000mgを隔週で2回投与の3群に、プラセボ、リツキシマブ投与時にプレドニゾロン(PSL)100mg静注、またはPSL静注に加えPSL60mg、30mgを1週目、および2週目に内服する3群をかけた計9群で実施された。この9群間では副作用の出現には差が無く、リツキシマブ1000mg投与群において24週後に治療効果指標であるACR20を54%が、寛解指標であるACR70を20%が満たした⁸⁾(図7)。

さらに、TNF阻害療法に抵抗性のRA500名に対して、MTX+プラセボ、MTX+リツキシマブ1000mg隔週2回静注の無作為2重盲検プラセボ対象第III相臨床試験(REFLEX: Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab in RA)が実施された。有害事象に関しては、コントロール、リツキシマブ投与群間に差は認めなかった。一方、リツキシマブ投与群では24週後に51%がACR20を、12%がACR70を満たした⁹⁾(図8)。この臨床試験での骨関節破壊の評価ではMTX単独、RTX+MTX群で関節破壊の進行を認めなかった患者の割合は1年目では46%および60%、2年目で54%、68%であり、1年目で関節破壊の進行を認めなかったRTX+MTX患者群では2年目でも継続して関節破壊の進行は認められず、抗TNF阻害療法効果不十分例では、RTXおよびMTXお長期併用療法により関節破壊の進行を持続して抑制しうることを示されている(図9)。さらに、MTX単独、RTX+MTX群で総Sharpスコアは、ベースラインに対する2年後までの変化量は1年後(1.78 vs 0.66 p<0.0003)、2年後(2.81 vs 1.14 p<0.0001)と有意に骨破壊の進行を抑制した¹⁰⁾(図10)。

以上より、リツキシマブとMTXの併用療法は、TNF阻害療法に匹敵する効果を有し、TNF阻害療法にて効果不十分な症例に対しても期待できる治療であることが示された。これらの結果より、米国では2006年リツキシマブはRAに対して承認され、TNF阻害療法につづいて第二選択の生物学的製剤としての位置づけが確立された。

作用機序に関して、リツキシマブは、RA以外の全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患においても奏効することが知られる。このように多彩な自己免疫異常を制御する機序として、リツキシマブが自己抗体産生B細胞、活性化B細胞を除去した可能性が考えられる。リツキシマブで治療されたRAでは、B細胞が平均8ヶ月間消失した後に、未熟B細胞やナイーブB細胞のみが回復し、B細胞の再構築が示されたが、再発例ではメモリーB細胞を中心として回復した¹⁰⁾。我々は、SLEリンパ球細胞表面上の機能分子発現に関して、リツキシマブ投与後B細胞の除去に先駆けB細胞上の共刺激分子であるCD40及びCD80の発現が減弱し、平行してT細胞上のCD40L、CD69、ICOS(inducible costimulatory protein)の発現も減弱することを確認した¹²⁻¹⁴⁾。以上より、リツキシマブはB細胞のみならず、B-T細胞間相互作用を制御して、T細胞の活性化も制御した可能性が示唆される。

図7 RAに対するリツキシマブ療法の第II相臨床試験
— 24週目でのACR反応到達率 (DANCER試験) —

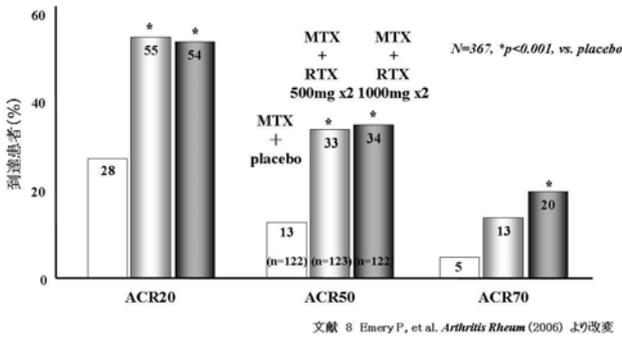


図8 TNF阻害療法抵抗性RAに対するリツキシマブ
第III相臨床試験
— 24週目でのACR反応到達率 (REFLEX試験) —

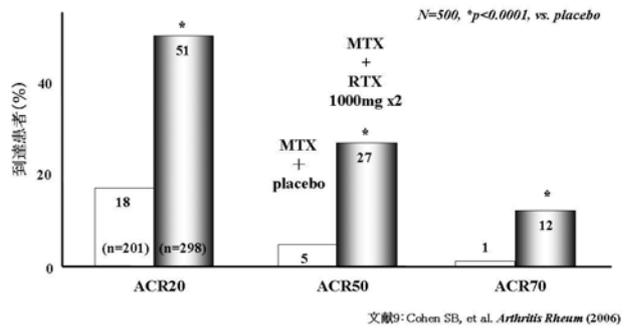


図9 プラセボ+MTX群およびリツキシマブ(RTX)+MTX群において
関節破壊の進展が認められなかった患者の割合

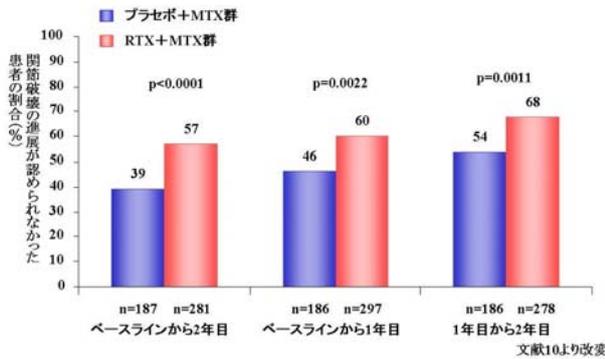
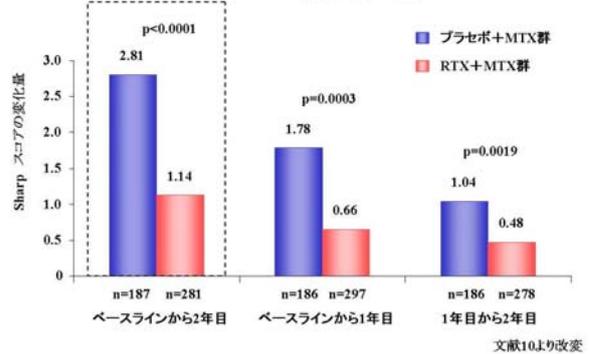


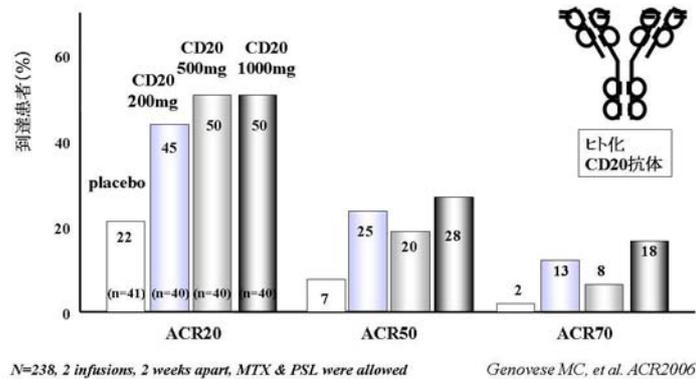
図10 プラセボ+MTX群およびリツキシマブ(RTX)+MTX群における
Sharpスコアの変化量(平均値)



ii) ヒト化抗 CD20 抗体 オクレリズマブ(ocrelizumab)

オクレリズマブはヒト化した抗 CD20 モノクローナル抗体であるが、MTX や TNF 阻害療法で効果不十分な症例に対する第 I / II 相試験が実施されている。リツキシマブに関しては米国では既に TNF 阻害療法不応症例への投与が FDA (Food and Drug Administration) により認可されているが、本邦で RA に対する抗 CD20 抗体に関してはリツキシマブではなく、オクレリズマブの TNF 阻害剤にて効果不十分な RA に対して第 III 相無作為割付二重盲検試験が国際共同治験が進行中である。237 名の MTX 不応性で TNF 阻害剤投与を受けていた患者にプラセボに加え 10,50,200,500,1000mg のオクレリズマブが隔週で 2 回投与された。24 週時点で 200mg 以上の投与群では ACR50%を 20-28%満たし、60~65%が EULAR の改善以上を満たした(図 11)。

図 11 RA に対するオクレリズマブの第I/II相臨床試験
— ACTION study: 24週目でのACR反応到達率 —



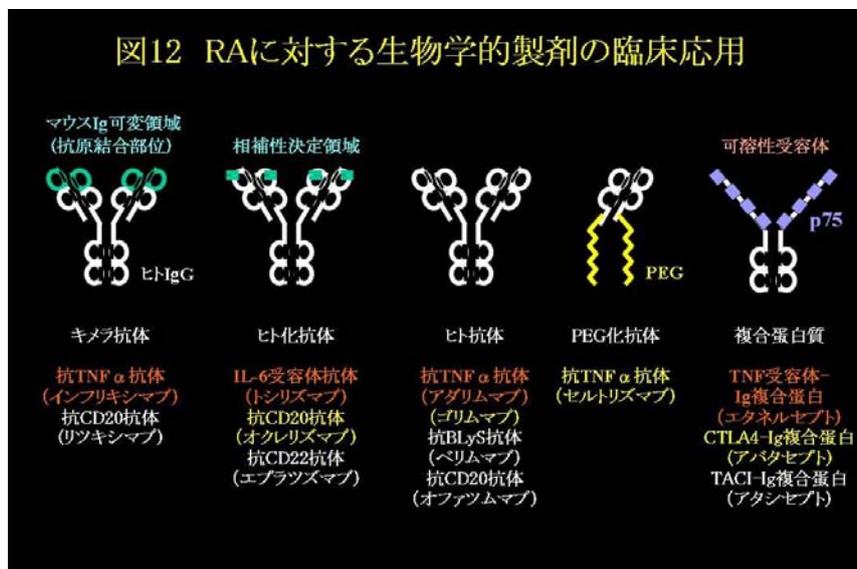
iii) 完全ヒト抗 CD20 抗体 オファツムマブ (ofatumumab)

リツキサンのキメラ抗体であるが故の欠点を克服すべく、完全ヒト抗体オファツムマブが開発された。抗リウマチ薬無効の活動性 RA を対象とした多施設無作為化二重盲検第 II 相臨床試験では、プラセボ、オファツムマブ 300mg、700mg、1000mg(4 群、各 50 名)が 2 週間おきに 2 回投与された。先んじて行われた I/II 相試験エントリ一患者を含む計 225 名における投与 24 週後の治療反応性は、オファツムマブ投与 300 mg, 700 mg, 1000 mg 群の改善率はそれぞれ ACR20 41、49、46%、ACR50 19、26、26%、ACR70 9、4、6% であった。このうち、MTX (7.5-25mg) に対する不応症例 178 例に関するサブ解析では、300 mg, 700 mg, 1000 mg, プラセボ にて、ACR20 42、56、50、16%、ACR50 21、26、26、7%、ACR 70 8、2、5、0%であった。また、TNF 阻害療法で効果不十分症例への投与では、24 週時点での ACR20 は、プラセボ投与群(5 人)は 0%だったのに対し、300mg 投与群(7 人)は 43%、700mg 投与群(8 人)は 63%、1000mg 投与群(6 人)は 67%であり、TNF 阻害療法での効果不良例でも奏功することが示された。また、少なくとも抗ヒト抗体の産生は皆無であった。

3) その他の細胞表面分子に対する生物学的製剤

代表的な細胞間接着分子である LFA (leukocyte-functioning antigen)-1 は、ICAM (intercellular adhesion molecule)-1 の受容体として、T 細胞と内皮細胞、滑膜細胞や骨芽細胞との接着に関与し、幅広い作用点を有する。抗 LFA-1 α 鎖抗体エファリズマブはヒト化抗 CD11a 抗体で、週 1 回皮下注で、乾癬に対する有効性が報告され、RA を対象とした臨床試験が米国で進行する¹⁵⁾。また、VCAM (vascular cell adhesion molecule)-1 やフィブロネクチンの受容体 VLA-4 (very late activation antigen) の α 鎖に対する抗体ナタリズマブは、米国で RA に対して試験進行中で、有効性が報告される。一方、RA の骨破壊に重要な役割を演じる破骨細胞を標的とした生物学的製剤も開発が進んでいる。RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) は TNF ファミリー分子で、破骨細胞の RANK を介して、破骨細胞の成熟、活性化を誘導する。抗 RANKL 抗体デノスマブは、骨粗鬆症に臨床試験が進行し、6 ヶ月に 1 回の静注で骨吸収を抑制し、骨形成を増強し、高い有効性が報告されており¹⁶⁾、今後、RA の骨破壊への応用も期待されている。また、破骨細胞に発現し、骨基質との接着に関与するインテグリン α V β 3 を標的としたヒト化抗体ビタキシンも、骨吸収抑制作用を有する。 α V β 3 は血管内皮細胞にも発現しており、血管新生の阻害作用を有することが示唆され、欧米で MTX 治療抵抗性 RA に対しての臨床試験が進行している。

代表的な生物学的製剤を図 12 にまとめて掲載する。オレンジ色が既に本邦で保険収載されている製剤、ピンク色が現在本邦で治験が進行中あるいは終了して申請中の製剤である。

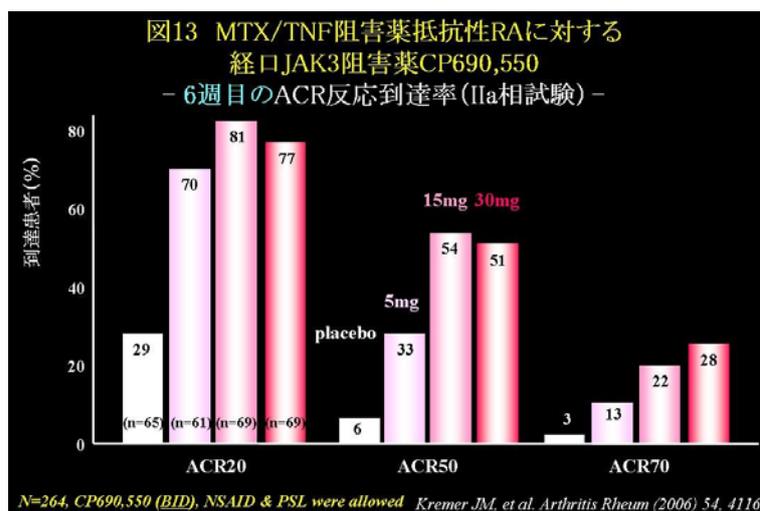


3. 治験中の低分子化合物

既存の生物学製剤は、強力な滑膜炎制御、骨破壊阻害作用を有するが、一方で定期的に注射するために通院する必要があり、また、高分子タンパク質製剤であることから製造コストが高い等の問題点が指摘されている。下記の治験中の製剤は、経口剤として設計されていることから、通院回数の低減が可能であり、低分子合成化合物であることから製造コストが低くなるなどの有用性が期待される。

1) Jak3 阻害剤 (CP690,550)

サイトカインシグナル伝達に重要な役割を担う Janus kinase 3 (Jak3) を分子標的とした製剤 (CP690, 550) が現在本邦でも治験中である。Jak3 の発現が血球系細胞に局限し、かつリンパ球の分化増殖に必須であることから現在までに多くの Jak3 阻害剤が作られてきたがその特異性は低く、in vitro において Jak3 を阻害するには μM の濃度が必要であったため臨床応用は困難であった。しかし、2003年に Changelian らは特異性が高くかつ低濃度で Jak3 の活性化を比較的特異的に阻害する低分子化合物 CP690,550 を発表した。CP690,550 は、既存の Jak3 阻害剤と比較して約 1/1000 の濃度で阻害効果を示す分子量約 300Da の化合物で、経口摂取可能である。Kremer らは、264 例の既存の抗リウマチ薬または生物学的製剤にて治療抵抗性または副作用により加療困難であった RA 患者に CP690,550 を 6 週間にわたり投与した成績を発表した。プラセボ、5mg、15mg または 30mg の投与後 6 週で最低容量の 5mg でも ACR20 が 70%、15mg 投与では ACR20;81%、ACR50;54%、ACR70;22% と際立った有効性が示された¹⁷⁾(図 13)。米国では第 II / III 相臨床試験が、本邦でも第 I / II 相試験が進行中である。



2) Syk (Spleen tyrosine kinase)阻害剤 (R788)

Syk (Spleen tyrosine kinase)は、B 細胞、マクロファージ、肥満細胞などの免疫細胞において、免疫複合体による IgG 受容体 ($\text{Fc}\gamma$, $\text{Fc}\epsilon$)からのシグナル伝達開始に中心的役割を担う。Syk/ZAP-70 タンパク質チロシンキナーゼ・サブファミリーのメンバーで、B 細胞において、受容体刺激反応の正のエフェクターとして作用する。Syk キナーゼ阻害剤 (R788)の RA に対する疾患制御効果は、12 週後においてプラセボ、50mg、100mg、150mg の ACR50%は (19%, 17%, 49%, 57%)、DAS28<2.6(8%, 16%, 26%, 49%)と極めて高い有効性が報告された¹⁸⁾。

3) イグラチモド (T614)

1989 年に富山化学が創出した化合物で 1998 年以降、エーザイとの共同開発・販売契約が締結されている。第 III 相臨床試験が終了し RA を適応として承認申請中である。作用機序は明確にはわからないが、滑膜や関節液中の TNF- α 、IL-1 (interleukin 1)、IL-6、IL-8 などの炎症性サイトカイン濃度の低下をもたらす、PGE₂ の産生抑制作用を有する。第 III 相臨床試験において、28 週の投与でプラセボあるいはサラゾスルファピリジンに比

べ、ACR20 および ACR50 の改善率は有意に高かった。また MTX を含め、他の DMARDs で効かなかった症例でも、サラゾスルファピリジンより、やや高い効果が認められ、骨破壊も抑えられることが確認された。後期第 II 相臨床試験において、50mg/日の投与では肝機能障害は 34% に生じた。そのため、最初の 4 週間は 25mg/日投与、その後 50mg/日に増やす漸増法試験を行ったところ、効果は 50mg/日と同程度でありながら、肝機能障害は 23% に減少、AST あるいは ALT が 100IU 以上である患者の割合も 17% から 5% へと減少した。ただし、副作用として肝機能障害を発症する頻度は 2 割あり、AST あるいは ALT が 100IU をこえた場合は投与を中止するか、投与量を減らす必要がある。

4) その他

• **SMP-114** は、大日本住友製薬が開発した化合物で、Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ 2 (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase 2) 阻害活性をもつ。

• **DE-096**

DE-096 は、参天製薬が開発している化合物であり、現在、第 II 相臨床試験段階にある。TNF- α と親和性を有する低分子化合物であり、TNF- α の TNF 受容体との結合を阻害する。

文献

- 1) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum* 46: 328-346, 2002.
- 2) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15;59(6):762-84. 2008.
- 3) Keystone E, Genovese MC, Klareskog L et al. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: week 24 results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* ;67(Suppl II):185. 2008 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 4) Smolen J, Kay J, Doyle MK et al. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, subcutaneously administered every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who were previously treated with anti-TNF-alpha agent(s): results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis*;67(Suppl II):50.2008.
- 5) Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3319-29.
- 6) Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 353: 1114-23, 2005
- 7) Edwards JC et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350:2572-81, 2004.
- 8) Emery P et al: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Result of phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 54: 1390-1400, 2006
- 9) Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks (REFLEX Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab in RA) *Arthritis Rheum.*;54(9):2793-806.2006.
- 10) Cohen S, Keystone E, Genovese MC et al. Continued inhibition of structural damage in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab at 2 years: REFLEX STUDY. *Ann Rheum Dis* 67(Suppl II):189. 2008.
- 11) Leandro MJ, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology* 44:1542-1545, 2005.
- 12) Tokunaga M, Fujii K, Saito K et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology* 44: 176-82, 2005.
- 13) Tanaka Y et al: Rituximab reduces both quantity and quality of b cells in SLE. *Rheumatology* 45: 122-123, 2006.
- 14) Tokunaga M, Saito K, Kawabata D et al. Efficacy of rituximab (Anti-CD20) for refractory systemic lupus

erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis.* 66; 470-475, 2007.

- 15) Scheinfeld N. Efalizumab: a review of events reported during clinical trials and side effects. *Expert Opin Drug Saf* 5: 197-209, 2006
- 16) McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 354: 821-31, 2006
- 17) Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et. al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 3 dose levels of CP-690,550 versus placebo in the treatment of active rheumatoid arthritis. [abstract] *Arthritis Rheum* 2006;54(suppl);S33
- 18) Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, Dikranian AH, Medrano-Ramirez G, Morales-Torres JL, Murphy FT, Musser TK, Straniero N, Vicente-Gonzales AV, Grossbard E. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 58(11):3309-18. 2008.