

2005年発売予定の新しい抗リウマチ剤

近藤 正一 近藤リウマチ 整形外科クリニック
(2005年、第6回博多リウマチセミナー)

はじめに

近年、我が国においても関節リウマチ (RA) に対する新規治療薬が続々と使用可能となってきている。2004年度には7月にインフリキシマブ (レミケード)、9月にはレフルノミド (アラバ) が保険適応となった。

2005年度には3月にエタネルセプト (エンブレル) が、その後タクロリムス (プログラフ)、シクロスポリン (ネオーラル) がRAに保険適応となる予定である。ここでは、今年 (2005年) RAに適応となる予定の3剤について紹介する。

1. エタネルセプト (商品名エンブレル)

今年3月上旬にRAに保険適応予定である。エタネルセプトはTNF α および β に対するリコンビナント可溶性受容体で、皮下注により投与されると、血中のTNF α 、 β と結合し、その作用を抑制する。

中和抗体は産生されず、単独またはMTX併用でも使用可能である。半減期は約4~5日間で、10mgまたは25mgを週2回皮下注射する。患者自身による自己注射も認可される予定である。

1) エタネルセプトの適応 (治験プロトコールから)

- ① 1剤以上のDMARDs無効例
- ② RA活動性が高い例 (腫脹関節6個以上、疼痛関節12個以上でさらにCRP20mg/dLまたは血沈28mm/h以上)
- ③ 除外基準として、心疾患 (うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症)、コントロール不良の高血圧、薬物または酸素治療を必要とする肺疾患、5年以内の癌、脱髄疾患、骨髄抑制を有する血液疾患などを有する例

2) エタネルセプトの投与方法

10mgまたは25mgのバイアルを1MLの溶解液で調整し、週2回 (中2日間あける) 皮下注する。自己注射は下腹部または大腿前外側に行う。

自己注射の場合は患者または家族に薬剤の運搬・保管方法 (2°C~8°Cの冷所保存、溶解液は室温保存)、薬剤の調製方法、無菌操作法、注射方法、薬剤と注射器の回収方法などを教育して、医師が確実に注射できることを確認すること。

3) エタネルセプトの臨床効果

初期の報告では3ヶ月間RA患者に授与した多施設共同研究¹⁾で、ACR-20反応率75%、ACR-50反応率57%であった。さらに最近の報告のTEPO試験²⁾ではMTXと併用群でACR-50反応率69%、エタネルセプト単独で48%、MTX単独で43%であった。さらに、X線上の骨破壊抑制効果も併用群が優れていた。

4) エタネルセプトの副作用

注射部位の紅斑、痒感が多い (30%)。これは大部分が軽度で部位を変更するなど中止には至らない。

アナフィラキシー様ショックは0.5%と稀であるが、報告はある。

他に、重篤な副作用として感染症、悪性腫瘍 (特に悪性リンパ腫) などには同じ抗TNF製剤であるインフリキシマブと同様に注意が必要である。

2. プログラフ (FK-506、商品名タクロリムス)

我が国で開発された免疫抑制剤で、すでに臓器移植における免疫抑制剤及び全身型重症筋無力症に保険適応されている。これを低用量 (3mg/日) 連日投与方法にて RA に適応拡大の予定。

シクロスポリンと作用機序が類似しており、IL-2 の産生抑制により T 細胞の分化・増殖を抑制し、免疫抑制作用を発現すると考えられている。

我が国では RA に対する治験は終了し、RA へ保険適応申請中である。

1) プログラフの適応 (治験プロトコールより)

免疫抑制剤のため 1 剤以上の DMARDs 無効例に限るとなる可能性あり。

除外基準として腎障害、膵炎、糖尿病 (HbA1C5.9%以上)、高カリウム血症、心疾患 (狭心症、不整脈、心不全)、悪性腫瘍を有する患者となっている。

間質性肺炎に対しては禁忌とはならないと思われる。

2) プログラフの投与方法

3mg/日を 1 回内服投与で、これは移植時使用の 1/5 と低用量となる。

3) プログラフの臨床効果

我が国の後期第Ⅱ相治験の結果³⁾では ACR-20 反応率がプラセボ 14.1%, 1.5mg 群 24.6%, 3mg 群 48.3%, ACR-50 反応率は各々 6.3%, 10.5%, 12.1% であった。類似のシクロスポリンと異なり ESR、CRP 値の改善も認められた。

また、MTX 無効例に対しても⁴⁾ ACR-20 反応率が 3mg 群 34.4%、5mg 群 50% と有効であった。

4) プログラフの副作用

下痢、悪心などの胃腸障害、不安および振戦の中樞神経症状などが認められた。

加えて、感染症、肝機能、腎機能、耐糖能、不整脈、高血圧、膵炎、高カリウム血症にも注意が必要。

3. シクロスポリン (商品名ネオーラル)

シクロスポリンは IL-2 などの転写因子を阻害して活性化 T リンパ球の機能を抑制する。

我が国ではすでに乾癬、乾癬性関節炎、ネフローゼ症候群などに保険適応となっている。

我が国では RA の MTX 効果減弱例、無効例と MTX 投与困難な間質性肺炎合併例、肝副作用例などに対して治験が行われた。

1) シクロスポリンの適応

治験プロトコールからは MTX 無効例または投与困難例が適応となると思われる。従って他の DMARDs 投与ができない間質性肺炎 (肺線維症) の症例も適応となってくる。

除外基準として肝・腎・膵機能障害、骨髄抑制、高血圧、感染症、悪性腫瘍を有する RA 患者が考えられる。

2) シクロスポリンの投与方法

シクロスポリンは 2.5mg/kg/日を朝・夕に二分して内服投与する。50mg と 25mg のカプセルがあるので、例えば体重 50kg 例には朝 75mg、夕 50mg 投与となる。

効果不十分な場合は 4～8 週間毎に 0.5～0.7mg/kg/日ずつ増量し、最大量は 4mg/kg/日である。

なお、最初の3ヶ月間は血清クレアチニン値と血圧を2週間毎に測定する。

シクロスポリンの血中濃度（トラフ値）を投与1ヶ月、その後3ヶ月毎に測定する。トラフ値が100ng/ML～150ng/MLにするよう投与量を増減する。

血圧が140/90を越えればシクロスポリンの減量または降圧剤（利尿剤、ACE阻害剤は避ける）を投与すること。

3) シクロスポリンの臨床効果

一般RAへの報告では腫脹関節数などの臨床症状は改善するも、ESR、CRPは有意の改善を示さないとの報告が多いが、X線上骨破壊が抑制されたとの報告もある⁵⁾。我が国の治験では53例のMTX投与困難例（間質性肺炎合併疑い、MTXによる副作用の肺疾患、軽度の肝機能障害など）に対して投与28週でACR-20反応率38.2%であった。

4) シクロスポリンの副作用

我が国の治験では胸写に異常が認められた27例は治験終了時、正常2例、変化なし19例、悪化2例、改善1例と肺病変に対して比較的安全な報告となっている。

しかし、その他の有害事象として感染症、腎障害、高血圧などは多く出現している。

【文献】

- 1) Moreland LW, et al : Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein. N Eng J Med, 337 : 141-147, 1997.
- 2) Klareskog L, et al : TENPO study investigators : Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomized controlled trial. Lancet, 363 : 675-681, 2004.
- 3) Kondo H, et al : Efficacy and safety of tacrolimus (FK506) in treatment of rheumatoid arthritis : A randomized, double blind, placebo controlled dose-finding study. J Rheumatol, 31 : 243-251, 2004.
- 4) Furst DE, et al : Efficacy of tacrolimus in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with methotrexate : A six month, double-blind, randomized, dose-ranging study. Arthritis Rheum, 46 : 2020-2028, 2002.
- 5) Forre O : Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine : Results of a 48-Week multicenter study comparing low-dose cyclosporine with placebo. Norwegian Arthritis Study Group. Arthritis Rheum, 37 : 1506-1512, 1994.