

レフルノミド (LEF) の使い方

大塚 毅 九州大学医学部附属病院第一内科
(2003年、第4回博多リウマチセミナー)

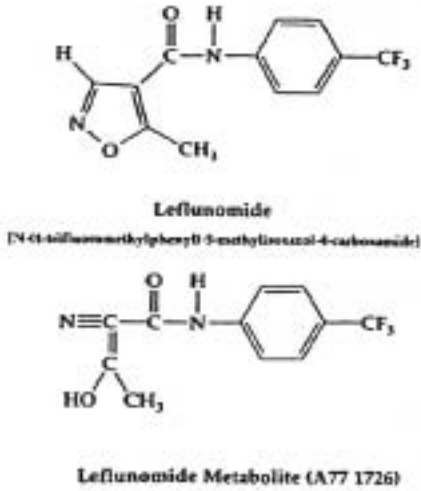


図1 LEFの構造

1985年に開発された薬剤で(図1)、種々の炎症性疾患動物モデルでの有効性確認ののち、移植動物モデルでも有効性が確認されている。メソトレキサート(MTX)と同様に核酸代謝阻害が主な作用点であると考えられているが(図2)、MTXの作用がプリン・ピリミジン両合成経路にあるのに対して、REFはオロト酸の合成酵素に対する阻害によるピリミジン合成抑制が主作用点と考えられている。そのため、T細胞を中心とした細胞増殖を抑えることによりRAに効果があると考えられる(図3)。また、標的細胞に対する効果として表1のようなものが分かってきた。

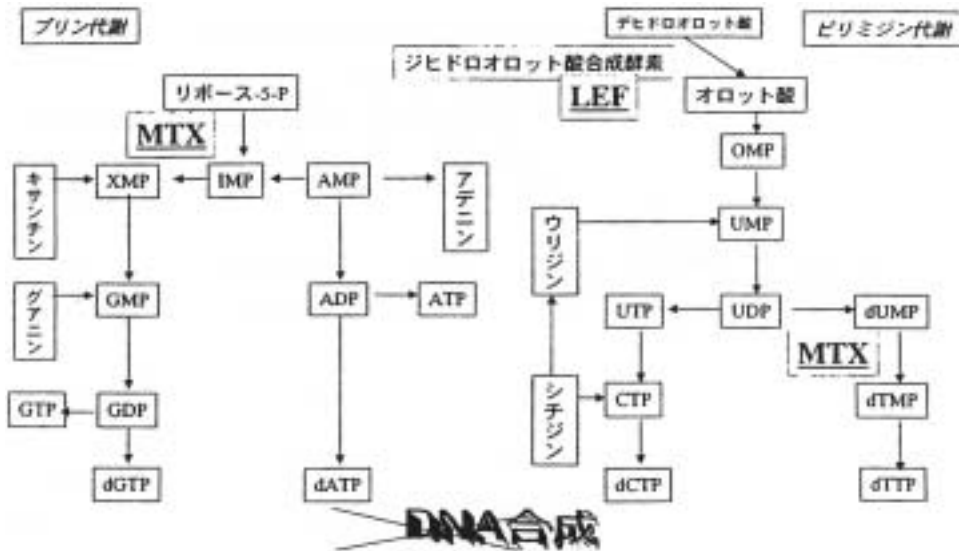


図2 核酸代謝経路におけるLEFとMTXの作用点

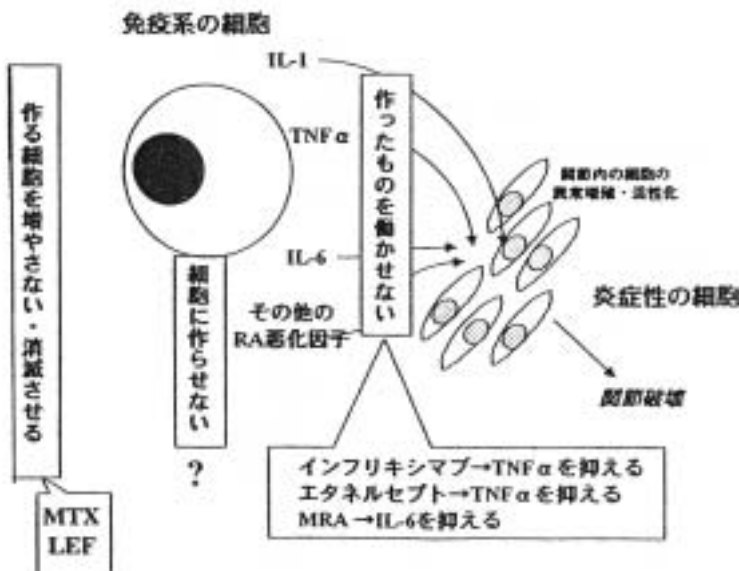


図3 免疫系における標的部位

表1 LEF作用の波及効果

1. 転写因子 NF-κB の活性化抑制
2. CAM や MMPs の抑制
3. 酸化ラジカルの産生抑制
4. 多形核白血球の遊走抑制

(用法・用量)

1日1回の内服

第1日目～3日目 100mg

第4日目を以降 20mg (毎日)

血中濃度の上昇が遅いため、投与開始時に導入量として100mgを3日間連用する特殊な投与方法である。

表2に今後発売が考えられている抗リウマチ剤のリストを示した。いわゆる生物製剤が注射製剤であるのに対して、やや変則ではあるが1日1回の内服でよい。

表2 抗リウマチ薬一覧表

	一般名	商品名	効果	発売年	
免疫調整薬	金製剤				注射薬
	金チオリン二酸ナトリウム	シオノール	中	1970	
	オーラノフィン	リドーラ	弱	1986	
	5-α還元				
	D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	中	1979	
	ロベンザリッド	カルフェニール	弱	1986	
	ブクミン	リマチル	中	1987	
	アタタリット	オークル・モーター	弱	1994	
	サラノスルファピリジン	アザルフィジンEN	中	1995	
	免疫抑制薬	メソリピン	フレディニン	弱	
メトトレキサート(MTX)		リウマトレックス メソトレキセート	強	1999	
レフルノミド(LEF)		アラバ	強	2003	
インフリキシマブ		レミケード	強	2003	
エタネルセプト		エンブレル	強	2004?	
タクロリムス(TAC)		プロクラフ	中強	治験	
シクロスポリン		ネオール サンディミュン	中強	治験	
アザチオプリン		アザニン・イムラン	弱	未収載	
シクロフォスファミド		エンドキサン	弱	未収載	

IL-6阻害薬(MRA) 注射薬

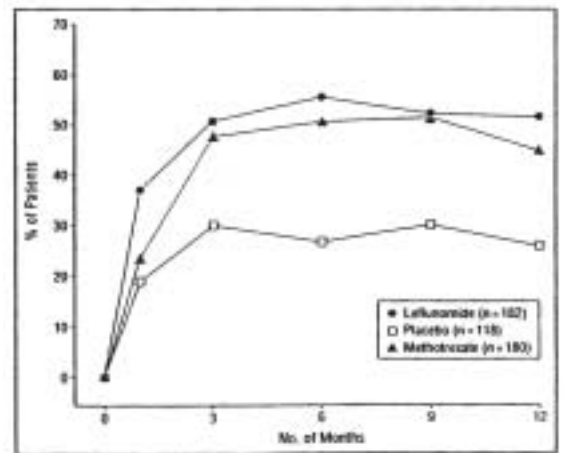


図4 ACR20%改善率を満たす患者の頻度 (文献6より)

表3 ACR改善率(20, 50, 70%)達成患者の頻度

Parameter	Lefunomide (n = 182)	Placebo (n = 118)	Methotrexate (n = 182)
Success, % (95% CI)††	41 (33.5-47.8)§	19 (11.5-25.7)	35 (29.0-42.0)§
≥20% improvement, % (95% CI)†	52 (45.0-60.0)§	26 (18.0-34.0)	46 (38.0-53.0)§
≥50% improvement, % (95% CI)†	34 (27.0-41.0)§	8 (3.0-12.0)	23 (17.0-29.0)§
≥70% improvement, % (95% CI)†	20 (14.0-26.0)§	4 (1.0-8.0)	9 (5.0-14.0)
No. of weeks patients reported ≥20% improvement†	23.7 (20.6)§	12.6 (17.1)	22.7 (19.2)
Time to initial response, wk‡	8.6 (7.4)	10.4 (8.6)	9.5 (8.5)
Sustained response, %‡	53	34	57
Time to sustained response, wk‡	10.7 (9.3)	14.7 (11.5)	14.0 (10.2)
Duration of sustained response, wk‡	33.4 (16.1)	26.4 (13.6)	29.6 (15.0)

早い効果発現や有効性の高さはMTXと同等あるいはそれ以上とする報告も出ている(図4、図5、表3)。欧米ではすでに認可され汎用される薬剤になっている。

既存のDMARDの無効例に対してSawtooth戦略の重要な薬剤になると考えられる。

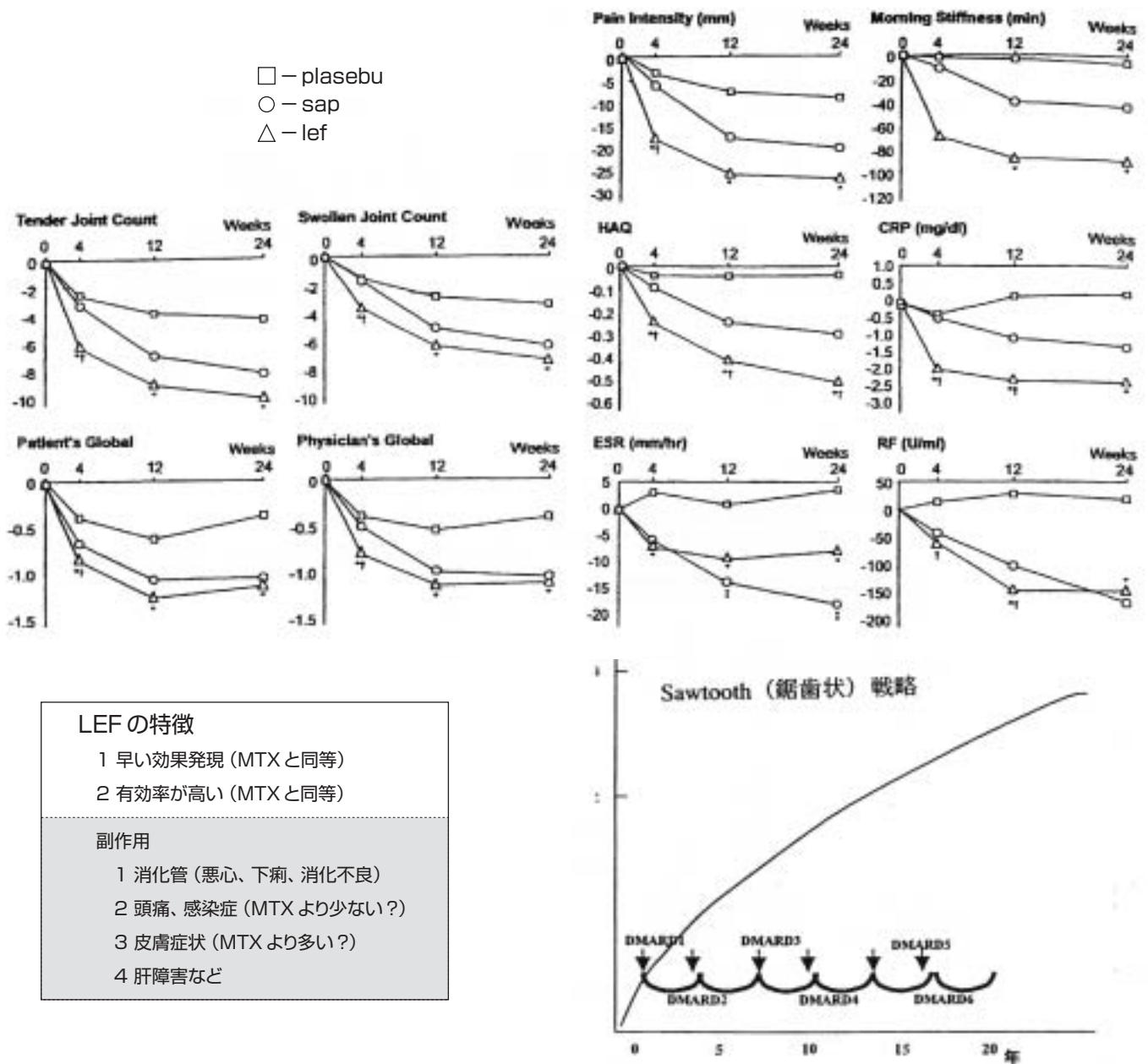


図5 LEF投与後の各評価項目の推移 (文献5より改変)

副作用は下痢などの消化器症状が最も頻度が高く、皮疹や頭痛などが続くが、気道感染はMTXよりも少ないと云われている。脱毛傾向がやや高いという結果が出ている (表4)

1985年以降 517論文 (PUBMEDによる)

- 1985年 ラットアジュバンド関節炎での有効性について最初の論文発表
- 1987年以降 免疫抑制剤としての性質に基づき、コラーゲン誘導関節炎やMRL/LPRマウスなどの自己免疫疾患モデルマウスや、臓器移植モデル実験にてその効果が検証された。
- 1998年 RA臨床治験の学会発表後、FDA認可
- 2003年 日本での使用認可予定

表4 LEFの副作用一覧 第3相臨床試験(文献7より)

	LEF (N=315)	PL (N=210)	SSZ (N=133)	MTX (N=182)
Diarhea	26.7	11.9	9.8	19.2
Respiratory infection	21.0	20.5	20.3	31.9
Headache	13.3	11.4	12.0	20.9
Nausea	13.0	11.0	18.8	18.1
Rash	12.4	5.7	10.5	8.8
Dyspepsia	10.2	10.0	9.0	13.2
Abnormal LFT	10.2	2.4	3.8	10.4
Hypertension	8.9	4.3	3.8	2.7
Alopecia	8.9	1.4	6.0	6.0
Accidental injury	7.0	5.2	3.0	11.0
Asthenia	6.3	3.8	5.3	5.5
Back pain	6.3	3.3	3.8	8.8
Abdominal pain	5.1	4.3	6.8	7.7
Vomiting	5.1	4.3	3.8	2.7
Dizziness	5.1	3.3	6.0	4.9
Bronchitis	5.1	1.9	3.8	6.6
Allergic reaction	4.8	2.4	0.0	5.5
Mouth ulcer	4.8	3.8	3.0	9.9
Rhinitis	4.8	2.4	3.8	2.7
Sinusitis	4.8	4.8	0.0	9.9
Pruritus	4.8	1.9	3.0	2.2
Urinary tract infection	4.8	6.7	3.8	1.6
Cough increased	4.1	5.2	3.0	6.0
Pain	3.8	2.4	1.5	4.9
Chest pain	3.8	2.4	2.3	4.4
Flu syndrome	3.5	2.4	0.0	7.1
Arthralgia	3.5	3.3	0.0	8.8
Leg cramps	3.5	2.4	2.3	5.5
Hypokalemia	3.2	1.0	0.8	0.5
Pneumonia	3.2	0.0	0.0	1.1
Dry skin	3.2	2.4	1.5	0.0

LEF = leflunomide; PL = placebo; SSZ = sulfasalazine; MTX = methotrexate; LFT = liver function test.

(発現頻度3%以上のもの)

【文献】

開発当初の論文

- 1) Bartlett RR et al. Immunopharmacological profile of a novel isoxazol derivative, HWA 486, with potential antirheumatic activity--I. Disease modifying action on adjuvant arthritis of the rat. *Int J Immunopharmacol* 7 (1):7-18, 1985.
- 2) Bartlett RR. Immunopharmacological profile of HWA 486, a novel isoxazol derivative --II. In vivo immunomodulating effects differ from those of cyclophosphamide, prednisolone, or cyclospoin A. *Int J Immunopharmacol* 8 (2):199-204, 1986.
- 3) Popovic S et al. Disease modifying activity of HWA 486 in the development of SLE in MRL/l-mice. *Agents Actions* 19 (5-6), 313-4, 1986.
- 4) Pasternak RD et al. Disease modifying activity of HWA 486 in rat adjuvant-induced arthritis. *Agents Actions* 21 (3-4):241-3, 1987.

RAに対する治療効果

- 5) Smolen JS et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet* 353 (9149): 259-66, 1999.
- 6) Strand V et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *ARCH INTERN MED* 159 (21): 2542-2550, 1999.
- 7) Schiff MH et al. Leflunomide: Efficacy and safety in clinical trials for treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Today* 36 (6): 383-394, 2000.

作用機構

- 8) Cherwinski HM et al. Leflunomide interferes with pyrimidine nucleotide biosynthesis. *Inflamm Res* 44 (8): 317-22, 1995.
- 9) Manna SK et al. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J IMMUNOL* 162 (4): 2095-2102, 1999.
- 10) Kreaan MC et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and Methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis-Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine. *ARTHRITIS RHEUM* 43 (8): 1820-1830, 2000.
- 11) Kraan MC et al. Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis-Findings in a prospective, randomized, double-blind clinical trial in fifteen patients. *ARTHRITIS RHEUM* 43 (7): 1488-1495, 2000.