

関節リウマチにおける生物学的製剤

山崎勤, 中西徹

就実大学 薬学部 分子臨床診断学研究室

Biological drugs treating rheumatoid arthritis

Tsutomu Yamasaki, Tohru Nakanishi

Department of Molecular biology and Clinical Diagnosis, School of Pharmacy, Shujitsu University

(Received 15 November 2019; accepted 24 December 2019)

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease whose main pathological conditions include joint inflammation and abnormal proliferation of synovial cells. Previous RA treatment used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Methotrexate (MTX) was developed, and the use of MTX was able to suppress the progress of bone destruction. In addition, the development of biological drugs has transformed them into the mainstream of RA treatment. In Japan, nine types of biological drugs treating rheumatoid arthritis targeting TNF- α and IL-6 have been approved, and effective treatment of RA is performed. On the other hand, side effects such as infectious diseases and neutralizing antibodies are still a problem. In addition, there are also types of RA that cannot be treated with biological drugs. Therefore, research and development of new target biological drugs treating rheumatoid arthritis is desired.

Keywords: rheumatoid arthritis, biological disease-modifying drug, TNF- α , IL-6

緒言

関節リウマチ (RA) は、関節で起きる炎症と滑膜細胞の異常増殖などを主病態とする自己免疫疾患である。関節で起きる炎症と滑膜細胞の異常増殖、炎症性サイトカインや基質分解酵素などによる骨・軟骨の破壊を主病態とする自己免疫疾患で、日本での有病率は約 0.6~1%, 加齢とともに増加し 75 歳以上の有病率は 10% を超える¹⁾が、その原因は未だにはっきりと解明さ

れていない。

RA の治療法として、以前は疼痛の改善を主眼として非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) や疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD), 副腎皮質ステロイドなどを用いた治療方法が行われていた。しかし、欧米では 1988 年から、日本では 1999 年からメトトレキサート (MTX) が用いられるようになり、骨破壊の進行を抑制することが可能になり、2003 年頃からは生物学的製剤などの登

場により、これらを使用した早期治療を行う事で関節の破壊が減少することが報告され²⁾, MTX や生物学的製剤による早期治療が RA 治療の主流へと変化していった。

抗 RA 生物学的製剤は、免疫グロブリンを分子生物学的に改変し、特定の分子をターゲットとする高分子製剤であるため、製剤が細胞内に侵入することがなく、効率よく且つ迅速に抗炎症効果をもたらすことが出来る一方で、炎症を弱めるために潜在的な感染症の顕在化や生物学的製剤に対する中和抗体が誘導されてしまう事が問題点として残っている。

本稿では日本において RA 治療薬として承認された生物学的製剤の特徴や機序、副作用などを解説した上で、現在の生物学的製剤の問題点などを考察する。

承認された抗 RA 生物学的製剤

現在、日本で承認された RA に治療効果のある生物学的製剤は 9 種で、その内 TNF- α をターゲットとするものは 5 種、IL-6 をターゲットとするものは 2 種、T 細胞をターゲットとするものは 1 種、RANKL をターゲットとするものが 1 種である (表 1) . RANKL をターゲットとするものは RA の根本治療に用いるものではなく、骨破壊に対しての治療効果が承認されたものである。

| | | |
|-------------------|------------|-----------------------------|
| TNF- α 阻害薬 | インフリキシマブ | キメラ抗体 |
| | エタネルセプト | TNF- α 受容体と Fc の融合蛋白 |
| | アダリムマブ | 完全ヒト型モノクローナル抗体 |
| | ゴリムマブ | 完全ヒト型モノクローナル抗体 |
| | セルトリズマブペゴル | ヒト型抗 TNF- α PEG 製剤 |
| IL-6 | トシリズマブ | ヒト化モノクローナル抗体 |
| | サリルマブ | 完全ヒト型モノクローナル抗体 |
| 細胞標的薬 | アバタセプト | CTRA-4 と Fc の融合蛋白 |
| 抗 RANKL 抗体 | デノスマブ | 完全ヒト型モノクローナル抗体 |

表 1 抗 RA 生物学的製剤の種類

1. インフリキシマブ

インフリキシマブはマウス由来の可変領域とヒト由来の定常領域を持つキメラ型の抗 TNF- α モノクローナル抗体であり (図 1) , TNF- α 阻害薬の中で唯一静脈注射にて投与する生物学的製

剤であり、その効果が迅速に表れやすい特徴を持つ。1998 年に欧米で開発され、日本でも 2003 年に RA 治療薬として承認されている。

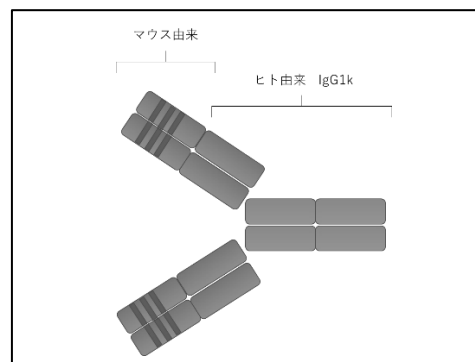


図 1 インフリキシマブの構造

インフリキシマブの有効性について、進行した RA 患者を対象とした臨床試験では既存の MTX を併用した治療において、MTX 単独で用いた治療よりも強力な抗炎症作用や骨破壊抑制作用があること明らかにされている^{3,4)}。

インフリキシマブの作用機序は、直接 TNF- α に結合しその働きを中和させる事、細胞表面の受容体と結合している TNF- α を解離させる事、膜結合型 TNF- α に結合し、補体依存性細胞傷害により TNF- α 産生細胞を傷害する事、抗体依存性細胞傷害により TNF- α 産生細胞の傷害する事の 4 つの働きにより TNF- α による炎症作用と骨破壊作用を抑制する。

使用方法としては日本リウマチ学会が発行している「TNF 阻害治療法施行ガイドライン」において、既存の DMARD (MTX 6~8 mg/週) の治療法を 3 ヶ月以上継続して使用しても一定の治療効果が見られない RA 患者に対しての使用が推奨されている。また、上記に含まれない RA 患者でも進行性の骨びらんを認められた場合などにも使用を考慮するとされている⁵⁾。

インフリキシマブを使用する際の注意点としては、絶対禁忌対象は活動性結核、HBV キャリア、非結核性抗酸菌症、NYHA III 度以上の心不全患者、悪性腫瘍併合、脱髄疾患併合があげられており、TNF- α を阻害することによるニューモシスティス肺炎や細菌性肺炎などの日和見感染症の

副作用が報告されている。

2. エタネルセプト

エタネルセプトは可溶性 TNF 受容体が生体内で TNF の作用を抑制している事から、可溶性 TNF 受容体 2 分子とヒト IgG1 の Fc 領域を融合させた完全ヒト型可溶性 TNF- α /LT- α 受容体制剤である (図 2)。世界では最も早く抗リウマチ薬として承認された生物学的製剤であり、国内においてはインフリキシマブに次いで承認された抗 RA 生物学的製剤である。インフリキシマブはキメラ型抗体であったため、中和抗体抑制のために MTX との併用が必須であり、MTX 使用不可の患者では使用することが出来なかったが、エタネルセプトは完全ヒト型製剤であるため、MTX 使用不可の患者でも投与することが出来る。

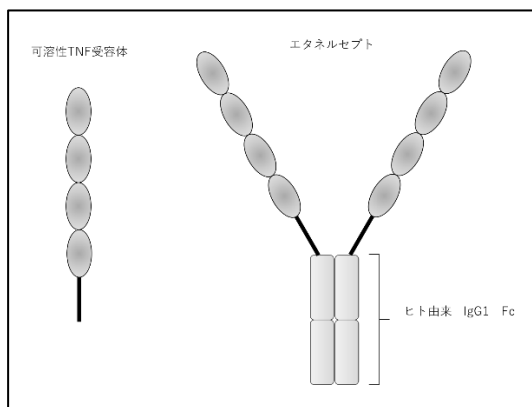


図2 エタネルセプトの構造

エタネルセプトの有効性については、抗 RA 生物学的製剤間で比較試験が行われており、同じ TNF 製剤であるインフリキシマブやアダリムマブと比較しても有意な差は認められないものの優れる傾向にあると報告されている⁶⁾。

エタネルセプトの作用機序は、可溶性の TNF 受容体が、過剰に産生し放出された、炎症や関節破壊の原因となる TNF- α や TNF- β を捕捉し、細胞表面の受容体との結合を阻害することで効果を発揮すると考えられている。インフリキシマブなどの抗体製剤とは異なり、補体依存性細胞傷

害や抗体依存性細胞傷害はないと言われている。

使用方法は、エタネルセプトは1週間に2回の皮下注射によって投与する。前述の通り MTX 使用不可の患者でも MTX 併用なしで使用することが出来るが、MTX 効果不十分な患者に対しての MTX 併用治療を行った結果、臨床効果評価、身体機能評価、関節破壊進行抑制効果において MTX 併用治療の方が優位な効果が得られている。

エタネルセプトを使用する際の注意点は、禁忌患者として敗血症、重篤な感染者、活動性結核患者、脱髄疾患、うっ血性心不全の患者があげられており、副作用の発現として肺炎などの感染症が報告されている。また、副腎皮質ホルモン剤併用などの患者で発現リスクが上昇する傾向にあるとされる⁶⁾。

3. アダリムマブ

アダリムマブは phage-display library 法を用いて作成された、国内初の完全ヒト TNF- α モノクローナル抗体である。欧米では 2002 年および 2003 年に承認されており、日本でも 2008 年に RA 治療薬としての承認がなされている。アダリムマブは完全ヒト由来抗体であるため、抗 TNF- α 生物学的製剤であるインフリキシマブ比較しても理論上、生体適合性が高く、TNF- α への結合性も受容体制剤であるエタネルセプトより高いと言われている。

アダリムマブの有効性については、RA 生物学的製剤の比較試験の結果でも前述の 2 つに劣る点は見られなかった。しかし、エタネルセプトは TNF- α および TNF- β に中和作用を示すのに対し、アダリムマブはモノクローナル抗体であるがゆえに TNF- α しか中和しない事から、治療効果が出ない患者が多いことが知られている。また、皮下注射であるために初期投与時の血中濃度上昇が緩やかであるため、インフリキシマブなどと比較し中和抗体が作られやすいという事も報告されている⁷⁾。

アダリムマブの作用機序は、インフリキシマブと同様、TNF- α の中和、補体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞傷害などである。

使用方法については、アダリムマブは皮下注射によって投与する。投与間隔は2週間に1回とエタネルセプトよりもコンプライアンスに優れている。また、MTX 使用時の併用治療としての第一選択薬として用いられている。アダリムマブは2009年の投薬制限解除により、自己注射が可能となっており、通院投与と自己注射投与の選択が可能になっている。

アダリムマブを使用する際の注意点については、上記2つの抗TNF生物学的製剤と同様に禁忌患者として敗血症、重篤な感染者、活動性結核患者、脱髄疾患、うっ血性心不全の患者患者があげられており、副作用として感染症なども見られる。また、アダリムマブ製剤が弱酸性の液体製剤であるため注射時の疼痛や注射部位のアレルギーによる薬疹なども報告されており注意する必要がある。

4.ゴリムマブ

ゴリムマブはアダリムマブと同様にTNF- α に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、アダリムマブよりもTNF- α に対する親和性が強い事が特徴である。

ゴリムマブの有効性については、MTX 併用時の5年経過時において、米国リウマチ学会の基準におけるACR20改善率を達成した罹患患者が60~85%に達しており、長期的な治療効果においてもその有効性が証明されている⁸⁾。

作用機序はアダリムマブと同様である。

使用方法もアダリムマブと同様に皮下注射であるが、TNF- α に対する親和性が高いため4週に1回の投与となる。また自己注射も可能である。

ゴリムマブを使用する際の注意点についてもアダリムマブと同様である。

5. セルトリズマブペゴル

セルトリズマブペゴルはTNF- α に反応するFab'断片にポリエチレングリコール(PEG)を結合させたものでありFc部分も持たない特殊な生物学的製剤である(図3)。また、Fcが無いことで胎盤を通過することができないので胎児にはほとんど影響がないこと、さらに乳汁移行性も低いと言われており、妊婦や授乳婦が胎児や新生児への影響がなく投与できる可能性を持つ。

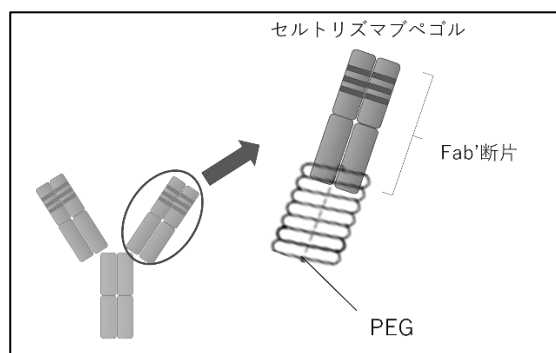


図3 セルトリズマブペゴルの構造

セルトリズマブペゴルの有効性について、海外および国内で行われた臨床試験では、MTXの併用、非併用のいずれにおいても、皮下注射製剤としては早期からの強力なRA治療効果が証明されている⁹⁾。

作用機序としては、TNF- α の中和が主となり、Fc部分を持たないため補体依存性細胞傷害や抗体依存性細胞傷害はない。PEG化によって半減期が延長しただけではなく、炎症部位への集積が亢進し、抗RA効果も向上している。

使用方法もアダリムマブと同様に皮下注射であるが、TNF- α に対する親和性が高いため4週に1回の投与となる。また自己注射も可能である。

セルトリズマブペゴルを使用する際の注意点についてもアダリムマブと同様であるが、Fc部位がないために肥満細胞からの脱顆粒も理論的に起こらないので、投与部位のアレルギー反応の緩和につながると考えられている。また、PEG化しているので一部の患者で中和抗体の産生が報告されている。

6. トシリズマブ

トシリズマブは日本国内で開発された IL-6 受容体に対するヒトモノクローナル抗体である。トシリズマブはインフリキシマブなどと比較しても有意な骨破壊抑制効果を持っている事が特徴である。また、生物学的製剤を含めた既存の抗 TNF 製剤で効果のない患者に対しても有効で、米国では抗 TNF 製剤に続く第二選択薬としての位置づけとなっている。

トシリズマブの有効性は、日本および欧米でも数多く臨床試験が行われており、抗 TNF 製剤不応例の患者の約 50% で治療効果が認められている¹⁰⁾。

トシリズマブの作用機序については、RA において重要な役割を果たしている T 細胞、B 細胞、単球、マクロファージなどの炎症細胞により産生している炎症性サイトカイン IL-6 が結合する、細胞上 IL-6 受容体をブロックし、細胞へのシグナルをブロックする事により RA 症状を抑えている。また、可溶性の IL-6 受容体にも結合し、可溶性 IL-6 受容体と IL-6 の結合を阻害し、可溶性 IL-6 受容体と IL-6、gp130 の複合体形成を阻害することでも炎症シグナルを抑制することが分かっている。このことにより、IL-6 による破骨細胞の活性化や細胞からの炎症性サイトカイン放出を抑制し、RA 病態を抑制すると考えられている (図 4)。

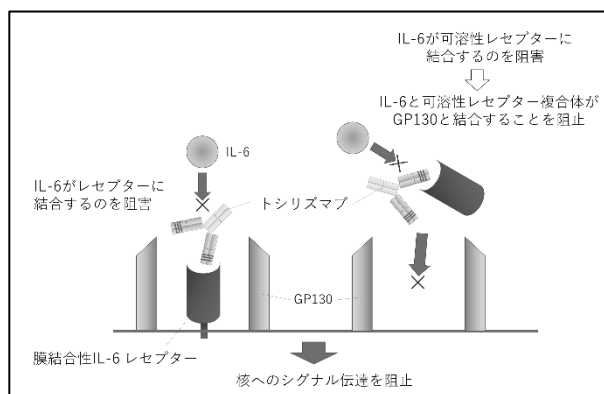


図 4 トシリズマブの作用機序

トシリズマブの使用方法は、輸液にミキシングした上での静脈注射になる。この際、約 4 週間に一回の投与が行われる。また、RA の病態により 4 週間以上の投与間隔でも治療効果があり、病態に合わせて投与間隔を延ばすことが可能である。

トシリズマブを使用する際の注意点としては、IL-6 の作用を抑制するため血中 CRP を陰性化してしまうという特徴がある。そのため、感染症の見落としに注意することが重要である。また、肝代謝酵素異常や脂質代謝異常の副作用も報告されている。そして、極めてまれではあるが、アナフィラキシー反応も報告されており注意が必要である。

7. サリルマブ

サリルマブはトシリズマブと同様 IL-6 受容体に結合する完全ヒト型抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体である。

有効性や作用機序はトシリズマブと同様である。

使用方法は、完全ヒト型モノクローナル抗体であるため皮下注射での投与が可能になり、自己注射ができることがトシリズマブとの相違点である。

サリルマブを使用する際の注意点は、トシリズマブと同様に感染症が起こっても、CRP 値の上昇がみられないことから感染症の発見に注意する事。その他には白血球減少、肝機能障害、脂質検査異常、過敏症などが報告されている¹¹⁾。

8. アバタセプト

アバタセプトはヒト CTRA-4 (CD152) の細胞外ドメインとヒト IgG1 の Fc 部位からなる生物学的製剤である (図 5)。既存の抗 TNF 製剤や IL-6 阻害剤と異なり、T 細胞の活性化を抑制し、抗 RA 作用を果たしている。このため MTX 不応患者や抗 TNF 製剤不応不応患者などでも治療効果が期待できる。

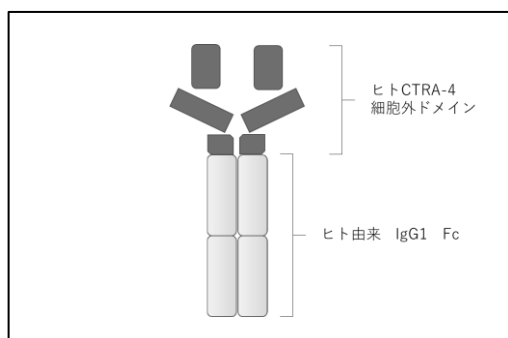


図5 アバタセプトの構造

作用機序としては、抗原提示細胞がT細胞へ抗原提示を行う際の共シグナル分子であるCD80/86へ結合し、T細胞の活性化を抑制することで、活性化T細胞が産生するTNF- α やIL-6を抑制、さらには活性化T細胞がB細胞の活性化するのを抑制し、リウマトイド因子などを産生も抑制すると考えられている¹²⁾。

使用方法は、静脈注射により投与し、初回投与後は2週目と4週目、以後は4週間間隔で投与する。

サリルマブを使用する際の注意点は、約80%の症例に何らかの副作用が認められており、重篤な副作用として、敗血症などの感染症、アナフィラキシー様症状、間質性肺炎などの報告がある¹³⁾。

9. デノスマブ

デノスマブはreceptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)を標的としたヒト型IgG2モノクローナル抗体で、RAによる骨びらんの進行抑制に効果があるという事で、2017年に日本で承認された比較的新しい生物学的製剤である。

RANKLは破骨細胞の分化に関わるサイカインで、RANKLとデノスマブが結合することにより、破骨細胞の形成や機能および生存を抑制して骨吸収を制御し、RAにおける骨びらんの進行を抑制する¹⁴⁾。

使用方法としては、6ヵ月に1回、皮下投与を行うが、デノスマブ自体には抗RA作用はないためMTXや他の抗RA治療薬を併用する必要

がある。

デノスマブを使用する際の注意点は、禁忌患者として本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、低カルシウム血症の患者、妊婦などがあげられ、重篤な副作用として低カルシウム血症、顎骨壊死などが報告されている¹⁵⁾。

10. 開発中のRA治療生物学的製剤

上記にあげたRAの生物学的製剤は既に日本国内で承認され、すでに臨床の現場でも用いられRA治療に効果を上げているが、これら薬剤の効果不十分な症例も存在し、異なる分子ターゲットを有した製剤が必要とされている。現在ではこれら既存の生物学製剤がターゲットにするTNF- α やIL-6受容体、CTRA-4以外にもRA治療のターゲットとして研究や臨床試験が行われている。

Chabaudらの報告では、RA患者でIL-17が上昇しており、RA滑膜細胞をIL-17により刺激するとIFN- γ のmRNAレベルの低下、およびIL-1、IL-6、マトリックスメタロプロテアーゼ8のmRNA発現量の増加が認められている¹⁶⁾。この結果を受けてIL-17をターゲットとした薬剤であるセクキヌマブやプロダルマブ、TNFとIL-17Aの2分子を阻害する二重特異性抗体であるABT-122などがRA治療薬として臨床試験を行ったが、効果がさほど強力でなく、現在開発中止となっている¹⁷⁾。

また、B細胞の活性化を抑制することでRA治療を行うという試みも現在行われており、抗CD20モノクローナル抗体であるオクレリズマブやリツキシマブを用いて臨床試験を行った結果、RAでも流用した臨床実験で既存のTNF- α 阻害系の生物学的製剤と同様の効果があることが分かっており、さらには対費用効果でもリツキシマブなどは有意な点が指摘された¹⁸⁾。しかしながら、これらB細胞に対するRA治療薬はアメリカでの臨床試験において、日和見感染所による死亡事故が起こるなどの経緯があり、日本

では、現在これらの薬品を RA 治療に用いる事を承認していない。

一方で T 細胞上の B lymphocyte stimulator/ B cell activating factor (Blys/ BAFF) は Transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI) のリガンドで細胞の分化や生存に関わる分子で B 細胞の分化や生存に関わる TNF ファミリー分子である。この TACI とヒト IgG の Fc 部分を融合させたアタシセプトは臨床試験の Phase III 試験まで進んだが、十分な効果を示せず承認されるに至らなかった。

そのような中で、我々は RA 治療の新たなターゲットとして CD81 を標的にした RA 治療の生物学製剤の研究を行っている。CD81 は細胞膜に存在する 4 回膜貫通型タンパクであるテトラスパニン的一种で細胞間情報のやり取りや制御に関与しているとされている。そして、siRNA により CD81 を抑制した RA モデルラットにおいてその症状を劇的に抑えることが証明され、現在、抗 CD81 ラット-マウスキメラ抗体を作製して、RA ラット治療実験を行う予定である¹⁹⁾。この CD81 を標的にした生物学的製剤に効果があった場合、今までの RA 治療薬において効果不十分な患者における治療効果も期待される。

考察

近年 RA 治療において、MTX 治療以外に様々な生物学的製剤が開発され、RA 患者の治療に用いられている。特に IL-6 受容体をターゲットにしたトシリズマブやサリルマブは今まで TNF 抑制製剤で治療できなかった RA 患者に対しても治療を行うことを可能にした画期的な生物学的製剤である。一方で TNF や IL-6 をターゲットとする抗 RA 生物学的製剤が効果のない患者も存在しており、さらには既存の RA 生物学的製剤はターゲットに起因した日和見感染症などの副作用の危険性も残されている。よって、TNF や IL-6, RANKL 以外をターゲットにした新たな RA 治

療薬開発が望まれている。現在、IL-17 や B 細胞上の CD20 などターゲットにした生物学的製剤が研究や臨床試験されているが十分な効果は認められていない。本稿で紹介した CD81 などの新たなターゲットを用いた RA 治療薬の開発が期待される。

引用文献

- 1) Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S.: Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I)., *Mod Rheumatol.*, 24(1), 33-40, (2014).
- 2) Lee DM, Weinblatt ME.: Rheumatoid arthritis., *Lancet*, 358, 903-911, (2001).
- 3) Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group., *N Engl J Med.*, 343(22), 1594-1602, (2000).
- 4) St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D.: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial., *Arthritis Rheum.* 50(11), 3432-3443, (2004).
- 5) 日本リウマチ学会: 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害治療法施行ガイドライン, (2019年6月29日改訂版)
< https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_tnf/ >
- 6) Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Ghogomu ET, Tugwell P.: A network meta-analysis

- of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview., *CMAJ.*, 81(11), 787-796, (2009).
- 7) Miyasaka N.: Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study., *Mod Rheumatol.*, 18(3), 252-262, (2008).
- 8) World Health Organization: The global burden of disease 2004 update, *WHO Press*, Switzerland, (2008).
- 9) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T.: 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.*, 19(1), 12-19, (2009).
- 10) Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T.: Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate., *Arthritis Rheum.*, 54(9), 2817-2829, (2006).
- 11) Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham NMH, Kameda H.: Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan., *Arthritis Res Ther.*, 21(1), 79, (2019).
- 12) 川人豊: T細胞活性化阻害薬 Abatacept の最新エビデンス, 臨床リウマチ, 27, 307-311, (2015).
- 13) Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, Aranda R, Becker JC, Qi K, Dougados M.: Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study., *J Rheumatol.*, 36(4), 736-42, (2009).
- 14) Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, Jun S, Jacobs I.: Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone., *Clin Cancer Res.*, 18(16), 4415-4424, (2012).
- 15) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A.: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study., *J Clin Oncol.*, 28(35), 5132-5139, (2010).
- 16) Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P.: Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines., *J Immunol.*, 161(1), 409-414, (1998).
- 17) Toshihiro M.: Antibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis., *Jpn. J. Clin. Immunol.*, 29(2), 49-56, (2006).
- 18) Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, Del Giudice J, Baldassare A, Schechtman J, Fudman E, Kohen M, Gujrathi S, Trapp RG, Sweiss NJ, Spaniollo G, Dummer W.: Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study., *Arthritis Rheum.*, 58(9), 2652-2661, (2008).
- 19) Yamasaki T, Arai Y, Nakagawa S, Kubo T,

Nakanishi T.: Construction of an Expression Vector
Containing Mouse-Rat Chimeric Genes Encoding
a Therapeutic Antibody against CD81., *J Hard
Tissue Biol.*, 3, 239-244, (2019).