

薬害オンブズパーソン会議委託研究報告書

エタネルセプトの有効性と安全性に関する調査研究報告書

2009年3月2日

医薬品・治療研究会
(TIP「正しい治療と薬の情報」)

代表
別府 宏圀

医薬ビジランス研究所

所長
浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17、 902
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

連絡先：医薬ビジランス研究所 浜六郎

目次

【はじめに】	3
【1】慢性関節リウマチ/関節リウマチとその治療法について	3
(1) 慢性関節リウマチの概念、診断、治療法の基本 (TNF α 阻害剤登場前)	4
(2) 日本におけるメトトレキサート承認の遅れと急増した強力な免疫抑制剤	11
(3) TNF α 阻害剤の登場と、治療原則の変化	12
(4) 早期治療の必要性に関する薄弱な根拠について	14
(5) 慢性関節リウマチ患者の予後について	17
【2】対象疾患の重症度とハイリスク療法の害/益比の考え方	18
【3】TNF阻害剤について	20
【4】TNF阻害剤による害	21
(1) 抗TNF抗体	21
(2) エタネルセプト	23
a) 主な害反応がすべて増加	
b) 敗血症性ショックにおける死亡が用量依存的に増加	
c) 悪性腫瘍も増加傾向	
【5】エタネルセプト全数調査について	25
(1) エタネルセプト承認の条件の一つとしての全数調査	25
(2) 全数調査の概略	25
(3) 「SMR 1.46は通常の関節リウマチ死亡率並み」の問題点	27
(4) 中間報告以降に有害事象・副作用は少なくなった、とはいえない	30
【6】エタネルセプトの効果に関する問題点	31
(1) 初期関節リウマチへの効果について	31
(2) 日本では10mg群と25mgの効果は同じ	31
【7】エタネルセプトと抗TNF-α抗体、抗IL-6抗体との効果の比較	34
【8】関節リウマチに用いられるその他の高リスク治療について	35
(1) 免疫抑制剤に対するエタネルセプトとインフリキシマブの位置づけの違い	35
(2) タクロリムスの発癌性と炎症誘発性	35
(3) レフルノミドによる間質性肺炎	38
(4) ステロイドパルス療法：短期に効果があっても長期の害は大きい	38
【9】エタネルセプトの害/益比の総合的考察（まとめ）	39
【参考文献】	42

【はじめに】

エンブレル（一般名エタネルセプト、ワイス社）は2005年1月に「関節リウマチ（既存療法で効果不十分な場合に限る）」を効能・効果とし、4つ（後述）の承認条件が付けられたうえで承認された[1, 2]。これらの条件のうちの一つ「市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること」（全例調査報告義務）に関して、2007年3月19日、ワイス社より7,091例の解析結果が規制当局に提出され[3]、規制当局における審査結果をもとに薬事・食品衛生審議会（以下、審議会）医薬品第一部会（第一部会）が同年4月27日に開催され、重篤な害反応などについて報告され、上記承認条件を満たすことが認められ[4]、同日その旨の厚生労働省の通知が企業に届けられ[3]、第一条件については解除となった。しかし、死亡例については特別審議されていない。

一方、2005年3月30日の発売以降、2007年11月30日までに「本剤との因果関係が否定できない副作用による死亡症例として79例を医薬品医療機器総合機構に報告しています」と、2007年12月にワイス社がホームページ上で公表し[5]、これが新聞報道された[6-a, b]。そして、死亡79例中の60例を独立行政法人医薬品医療機器総合機構が検討したところ、因果関係を否定できなかった例は16人であったということも報道された[7-9]。さらに、同月20日には、「エンブレルによる死亡報道に関する日本リウマチ学会の見解」と題する日本リウマチ学会理事長による見解表明があった[10]。いずれにしても、エンブレルの害に関して社会的関心が向けられることになった。

薬害オンブズパースン会議では、以前に、免疫抑制系抗リウマチ剤レフルノミド（商品名アラバ、サノフィ・アベンティス社）による死亡に至る間質性肺炎などの害について検討した経緯がある。関節リウマチに対し死亡を含む重大な害を生じる頻度がエタネルセプトで著しく高いとすれば問題ではないかとの疑問から、この薬剤の有効性と安全性に関する調査研究が医薬品・治療研究会に委託された。

医薬品・治療研究会では、医薬ビジランス研究所と共同でこの調査研究を行ったので、その検討結果について報告する。

なお、本調査研究の【2】～【4】章および【6】～【9】章のうちアダリズマブおよびトシリズマブをのぞく主要な部分については、2007年12月9日、第19回中之島リウマチセミナー[11]において発表し、アダリズマブおよびトシリズマブについては、TIP誌[12]において、その概略を報告した。

【1】慢性関節リウマチ/関節リウマチとその治療法について

- (1) 慢性関節リウマチの概念、診断、治療法の基本（TNF α 阻害剤登場前）
- (2) 日本におけるメトトレキサート承認の遅れと急増した強力な免疫抑制剤
- (3) TNF α 阻害剤の登場と、治療原則の変化
- (4) 早期治療の必要性に関する根拠のあいまいさについて
- (5) 慢性関節リウマチ患者の予後について

(1) 慢性関節リウマチの概念、診断、治療法の基本 (TNF α 阻害剤登場前)

そもそも、以前は「慢性関節リウマチ」というように「慢性」がついていたが[1-1~1-6]、現在では、「慢性」がはずされ、単に、「関節リウマチ」と呼ばれるようになってきている[1-7~1-10]。

TNF 阻害剤開発以前の慢性関節リウマチの説明を、いくつかの代表的治療指針でみてみる。

1) 米国の一般的マニュアルにみる慢性関節リウマチの概念、診断、治療の基本

a) メルクマニュアル

たとえば、メルクマニュアル (第 16 版、1992 年) の日本語訳 (1994 年、福島雅典総編集) (p1261~1267) [13]

では、以下のように述べられている。

慢性関節リウマチ (RA)

非特異的で通常は末梢関節に対称的な炎症が生じることに特徴づけられる慢性症候群。関節および関節周辺の構造に進行性破壊をもたらす可能性がある：全身の症状もみられるかも知れない。

病因と罹患率

病因はわかっていない。免疫学的変化が複数の因子によって始動されるのであろう。全人口の約 1% に発生し、男性の 2 ないし 3 倍の割合で女性に多い。発症はどの年代にもあるが、25 から 50 歳の間で最も多発する。

病理(略)

症状と徴候

発症は不意に複数の関節に同時に炎症をきたしたり、(よりしばしば) 潜行性で、進行性の関節障害による。ほとんどすべての“活動性”(炎症の) 関節における圧痛は、最も鋭敏な身体的徴候である。小手関節(特に近位指節間関節および中手指節関節)、足(中足指関節)、手関節、肘、足関節の対称性障害が典型的であるが、初発症状はいかなる関節においても生じうる。朝の起床時や長い不活動状態後の 30 分以上続くこわばりが一般的であり、同様に午後の早い時間の疲労や不快も生じる。変形、特に屈曲拘縮は、急速に起こる。中手指節関節部での伸筋腱のずれを伴う尺側偏位は典型的である。手根管症候群は手関節部の滑膜炎の結果として生じうる。破裂した膝窩嚢胞は深部静脈血栓症によく似る。

皮下の RA 結節は、通常初期の発現ではないにもかかわらず、診断の主要な助けになりうる。内臓の小結節、下腿潰瘍を引き起こす脈管炎多発性単神経炎、胸膜あるいは心膜の滲出液、リンパ節腫大、シェーグレン症候群、および上鞏膜炎はその他の関節外症状

である。発熱することがあり、通常は微熱であるが、例外は著しい全身的症状を伴う血清陰性RAに似た多発性関節炎である成人発症スティル病である。

検査およびX線所見(略)

診断

American College of Rheumatology (旧 American Rheumatism Association)は、RA 診断のための新しい簡潔化した基準を提唱している(表 106-1、参照)。

表106-1 慢性関節リウマチの分類のための改訂基準

慢性関節リウマチの診断には4つの基準が存在しているべきである：基準1から4は6週以上存在していなければならない。

1. 朝のこわばり \geq 1時間
2. 関節炎 \geq 3関節領域
3. 手関節の関節炎(手首、中手指節関節または近位指節間関節)
4. 対称性関節炎
5. リウマチ結節
6. 血清リウマチ因子、一正常対照者で陽性 $<$ 5%の方法で
7. X線上の変化(慢性関節リウマチに典型的な手のX線変化は骨のびらん、明瞭な骨の脱灰)

Arnett FC、Edworthy S、Block DA et. al "The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheumatism* 31: 315-324、1988 を改修、許可使用。

治療

患者の75%もの多くが、病気の最初の1年間に、保存的処置によって何らかの改善をみている。しかし10%以上が、十分な治療にもかかわらず、結局は機能障害となり、病気はその他多くの生活を著しく障害する。

1) 安静および栄養：

重症例の最も活動性で痛みのある段階は、時にはベッドでの短期間の完全な安静が指示される。それ程重度でない症例では、規則的な安静期間が指示され注意深く説明されるべきである。副子は局所的な関節の安静を与える。ふつうの栄養ある食事では一般的には十分である。食事に関連した病状再燃を示す患者はほとんどない。魚および植物油の補足は現在調査中であり、症状に何らかの改善をもたらすことがある。食物およびインチキ食事療法がよくあるが、しないように奨めるべきではない(引用者註：おそらく誤訳と思われる：「しないように言い、奨めるべきではない」が正しいと思われる)。

2) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)：

NSAIDsおよびプロスタグランジンの生理学的機構は、285章で述べられる。NSAIDの腎毒性は、154章で述べられる。(訳注、日本人の耐用量は欧米人に比較して低い傾向にある)。

サリチル酸塩は比較的安全で、安価で、非アレルギー性で、抗炎症性であり、RAの薬物療法では伝統的な礎石である。**アスピリン**(アセチルサリチル酸)は0.6から1.0 gm (300mg錠を2から3錠)を食事時および就寝時軽食と一緒に1日4回服用することから始める。投与量はその後増量し、最大の効果があるかあるいは軽度の毒性投与量(例、耳鳴、聴力の減少)に達するまでとする。最終投与量は、3から6.5gm (300mg錠を10から22錠)まで変化することがある。平均投与量は、1日当たり4.5gm(15錠)である。軽度のG1症状への食間の制酸薬あるいはスクラルファートの投与で、アスピリンを中止しないですむ。(中略)

その他のNSAIDsは、良い効果をうるに十分量のアスピリンに耐えられない患者や、より少ない回数の投薬がコンプライアンスの改善など大きな利点をもたらす患者に用いられる。通常、1回に1種類の薬剤のみを与えるべきである。インドメタシン25mgは、経口的に食事と共にあるいは食後すぐに、1日3から4回投与される。最大投与量は、150から200mg/日である。75mgの徐放性錠剤も、1日2回の投薬で用いられる。イブプロフェン400から800mgは1日4回で投与されるが、より多い投薬が通常必要とされる。ナプロキセンは250mg1錠を1日2回必要とすることがある。合計1250mg/日が用いられることがある。

NSAIDsの副作用：アスピリンに比べれば消化器症状は少ないが、その他のNSAIDsもまた、胃の症状や消化管出血をきたす。活動性潰瘍の間は避けるべきである。食事および制酸薬と共に用いることは、上部消化管症状を減少しうる。ミソプロストールはサリチル酸塩と共に、前述のように使用する。その他の可能性のある副作用として、頭痛、錯乱、その他のCNS症状、高血圧の悪化、水腫、および血小板凝集の低下が含まれる。アスピリン投与の時と同じように、肝臓の酵素は軽度上昇することがある。クレアチニン値は、腎性プロスタグランジンの抑制のために、上昇することがある。より少ない頻度で、間質性腎炎が起こりうる。アスピリンによるじんま疹、鼻炎、ぜん息をきたす患者は、その他のNSAIDsでも同じ問題を起こすかもしれない。顆粒球減少症が報告されている。

3) 遅効性薬剤：

治療にこれらを追加する最適のタイミングが、現在検討されている。急速に進行する病気では、初期に使用されることがある。概して、アスピリンやその他のNSAIDが3から4か月の投与後でも十分効果的でない場合は、金、ペニシラミン、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジンのような、徐々に作用するか、または可能性として病気を修飾する薬のうちのひとつを追加することを考えるべきである。

金化合物は、通常、アスピリンや1あるいは2つの他のNSAIDsが急性関節炎症状に対して十分な徐痛や抑制効果を示さない場合に、追加して投与する。(中略)

ペニシラミンは経口的に投与され、金と同じように有効性を示すが、急性のRA患者で金が作用しないか毒性を生じさせるような症例で用いられる。(中略)

スルファサラジンは、潰瘍性大腸炎に使われて久しいが、現在はRAによく用いられるようになってきた(元来RAのために、それは合成された)。通常、腸溶剤の形で与えられ、

500 mg/日で開始し、1週間間隔で500 mgから 2 gm/日まで増加される。効果は3か月以内にみられる。副作用は、胃の症状、好中球減少、溶血、肝炎、および発疹である。

コルチコステロイドは、最も劇的な効果のある即効性の抗炎症薬である。しかしながら、RA は通常、数年間は活動性があり、コルチコステロイドの臨床的な有効性は、しばしば時につれて減少する。コルチコステロイドは、関節の破壊の進行を防ぐことはない。その上、病気が活動性である時程激しい反跳現象が休薬後に起こる。それらの副作用があるために、コルチコステロイドは、危険性がより少ない薬の長期間にわたる注意深い評価の後にのみ投与されるべきである。(中略)

コルチコステロイドエステルの**関節内注射**は、1 から 2 の、特に痛みのある関節の局所的滑膜炎を制御するのに一時的な助けとなる。(中略)

メソトレキセートや**アザチオプリン**のような**細胞毒性あるいは免疫抑制薬**の重症活動性 RA の管理における使用は増加している。それらは炎症を抑え、コルチコステロイド投与量を減らすことができる。しかしながら、それらの薬で大きな副作用が起こり、それは肝臓機能障害、肺炎、骨髄抑制、および可能性としてアザチオプリンの長期使用に伴う悪性疾患への危険性の増大である。患者はそれらの可能性のある副作用について専門家の監督の下で一般的に十分な説明を受けるべきである。近年は、**メソトレキセート**が RA の治療に広く用いられて、重度の RA の病期で初期から合理的に用いられることがあり(効果が 3 から 4 週間でみられることがしばしばあるので)、週 1 回で 2.5 から 15mg を単一投与する。通常、7.5mg/週で始め、必要に応じて徐々に増やす。アルコール中毒者および糖尿病患者には避けるべきである。肝機能を監視すべきで、患者がこの薬を使用し続ける場合は肝生検が必要とされることがある。臨床的に問題となる肝線維症は幸いにも一般的でない。CBC を規則的にすべきである。まれにしかない致命的な合併症に肝炎がある。関節炎の重度の再発が中止の後に起こりうる。**アザチオプリン**は、1 日 1 か 2 回として、約 1mg/kg/日(50 から 100 mg)から始めるべきである。投与量は、6 から 8 週間後に、4 週間隔で、0.5 mg/kg/日ずつ、最大 2.5 mg/kg/日まで増加できる。維持は、最小の効果投与量でなされるべきである。米国ではRA には認められていないにもかかわらず、**シクロホスファミド**も効果があることが証明されているが、毒性のリスクがより大きいため使われることは少ない。**シクロスポリン**、**抗-T 細胞抗体**、**リンパフェレーシス**、および**全リンパ系放射線照射**のような他の実験的治療は、未だ研究中有る。

4)運動、理学療法、および外科手術

炎症が抑えられた後、屈曲の拘縮は防止でき、筋力は非常によく回復する。関節の副子固定は局所的な炎症を減らし、症状を緩和することがある。急性炎症の過程をコントロールする前に拘縮を防ぐための能動的な運動を注意深く、痛みの限度内で行うべきである。(中略)

1990年代前半における慢性関節リウマチ(RA)に関する認識、その治療の基本は、このメルクマニュアルに記載された内容が基本であった。

特徴的な記述をみると、「患者の75%もの多くが、病気の最初の1年間に、保存的処置によって何らかの改善をみている。」としている点である。

これは、今日**早期・強化治療 (early & aggressive)** が強調されるに至ったことと対比してみると、その重要性が伺われる。

十分な治療でも機能障害のため生活を著しく障害される例は「10%以上」とそれほど多くはない、という点にも注意が必要であろう。

治療の基本についても、まず非薬物療法として、1) 安静および栄養、について述べ、その後に、薬物療法として、まず非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) が推奨されている。ついで、遅効性薬剤 (いわゆる疾患修飾性抗リウマチ剤: DMARDs) として、金化合物、ペニシラミン、スルファサラジン、コルチコステロイド、メソトレキサートやアザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリンなどの細胞毒性あるいは免疫抑制剤が上げられている。

しかし、「急速に進行する病気では、初期に使用されることがある。概して、アスピリンやその他のNSAIDが3から4か月の投与後でも十分効果的でない場合は、金、ペニシラミン、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジンのような、徐々に作用するか、または可能性として病気を修飾する薬のうちのひとつを追加することを考えるべきである。」とされているように、NSAIDsでコントロールできない場合には、メソトレキサート (MTX) やステロイド剤を用いる前に、免疫抑制剤やステロイド剤以外の抗リウマチ剤の使用が推奨されている。

この点は、後述するように、日本でも同様である。ただし日本では、メソトレキサートが1999年に関節リウマチに対する適応が正式に承認されるまでの間は適応外使用であったために、あまり普及していなかった。

b) ワシントンマニュアル (原著第28版、1995年)

ワシントンマニュアルの日本語訳 (1996年、高久史麿ら監訳) [14] では、薬物療法は通常「段階方式」で行うとされ、基本はメルクマニュアルとほぼ同様であるが、薬剤使用の順序として、

1. NSAIDs
 2. 抗リウマチ剤 (疾患修飾性抗リウマチ剤: DMARDs)、特に、メソトレキサート
 3. メソトレキサート以外の DMARDs、またはステロイド
- とされている。

このように、抗リウマチ剤 (疾患修飾性抗リウマチ剤: DMARDs) の中に、メソトレキサートを含み、他の免疫抑制剤 (アザチオプリン、シクロホスファミド) と区別している。これは、DMARDの位置づけとして「このグループの薬物は対症療法であるNSAIDと異なり、骨びらんと、軟骨喪失の進行を遅延させることでRAの自然経過を好転させると考えられる」との考えが基礎になっている。

この点が、メルクマニュアルと異なる点であり、「今日の治療指針」に少し近づいた位置付けが伺える。

2) 日本の一般的テキスト、マニュアル

a) 今日の治療指針

こうした薬剤選択の傾向は、日本においても同様である。日本において一般医療機関でよく利用されている指針の一つとして、「**今日の治療指針**」がある。これを経年的にみてみる。

・ 1994年版 今日の治療指針[15]

「一般に生命予後は悪くないが、ADL制限によるQOL(quality of life)の低下が問題となる」「根本治療法はなく、現時点での治療目標は、疼痛を除くこと、関節破壊による関節機能の低下を最小限におさえ、良好なQOLを維持することである。そのためには薬物療法による関節痛・関節炎の抑制とリハビリテーション・自助努力による関節機能の維持が重要である。」「RAの活動期には安静が必要で、これだけでコントロールできることもある。」など、メルクマニュアルと共通する考え方が記載されている。

薬物療法は、「非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、抗リウマチ薬、ステロイド、免疫抑制薬があるが、NSAIDのみでは関節破壊の進展を十分には抑えられないことが判明している。一方、抗リウマチ薬・免疫抑制薬は、活動性の関節炎を抑え、関節破壊を阻止しうる可能性が示されている。軽症で関節破壊の進みそうもない症例はNSAID中心の治療で良いが、すでに骨・軟骨の変化がある症例や進行が予想される例では、抗リウマチ薬を中心とした薬物治療が必要である。」

ここで「NSAIDのみでは関節破壊の進展を十分には抑えられないことが判明している。」「すでに骨・軟骨の変化がある症例や進行が予想される例では、抗リウマチ薬を中心とした薬物治療が必要である。」としているが、この「抗リウマチ薬」とは、免疫抑制剤を除くものである。免疫抑制剤を含めた最近の分類によるDMARDsとは概念が異なる。

薬剤使用の順序として、まずは、NSAIDsを用い、ついで抗リウマチ剤。抗リウマチ剤としては、まず、免疫抑制剤を除く「抗リウマチ剤」として、「1)リドーラ(金剤)、2)シオゾール(金剤)、3)メタルカプターゼ、4)リマチル、5)サラゾピリン」などのいずれかを用い、無効ならば、「他の抗リウマチ薬かメトトレキサートに変更する」。また、活動性の場合に、ステロイドもしくは、メトトレキサートを用いるという順序である。

・ 1999年版今日の治療指針[16]

5年後の1999年版(メトトレキサート承認前)でも基本は同様である。

「症状をみながら上記NSAIDsに加え、早期よりDMARDsを併用する。初めは副作用が少ないかあっても軽度のものを選び効果発現まで2-3か月様子を見る。」ただ、「**進行期のRAに対しては、NSAIDsに加えDMARDsとして下記のいずれかを用いる。そ**

れぞれ抗リウマチ作用は強力であるが、患者によって反応が異なるので有効なものを見いだすまで何割か試みなければならない例も出てくる。」として、

1) シオゾール、2) リマチル、3) アザルフィジンEN、4) メタルカプターゼ、5) ブレディニン、6) プレドニン(少量)をあげている。

ここで5番目にあげている「ブレディニン」は、日本でメトトレキサートが承認されるまでの間、難治性慢性関節リウマチに適応が承認されていた唯一の免疫抑制剤である。日本のローカルドラッグであり、しかもメトトレキサートに比較して薬価が約70倍もする高価な薬剤であった。

そして、**難治例、関節外症状を伴った例の場合に初めて**、1) メソトレキサート、あるいは、2) プレドニン(10~60mg)を用いるとされている(メトトレキサートが保険適応外であることの断り書きがある)。

この時期には、代表的な免疫抑制剤であるメトトレキサートが、DMARDsには含まれていなかった。したがって、この時にDMARDsに含まれているブレディニンは、免疫抑制剤との認識がなかったのかもしれない。いずれにしても、基本的な分類やDMARDsの使い方については、1994年と変わっていないといえよう。

・2002年版今日の治療指針[17]

慢性関節リウマチ(RA)の特徴として、「軽症のまま自然寛解する例もあれば、関節炎が長期間持続し、関節の変形・破壊をきたして高度の身体障害に至る例もある。すなわち、その病状の経過が患者によって大きく異なること」をあげ、**RA治療の原則**として、「患者および家族の教育、リハビリテーション、薬物療法、手術療法の4本柱が考えられている。RAに用いられる薬物は、直接炎症を緩和させる作用を持つ抗炎症薬と、RAの免疫異常を是正し関節破壊の進行を阻害する可能性もある抗リウマチ薬(免疫抑制薬を含みDMARDsと呼ばれる)とに大別される。抗炎症薬は、さらに非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)とステロイド薬とに分けられる。」としている。

この時の薬剤の分類の最大の特徴は、これまでと異なり、メトトレキサート(リウマトレックス)が、免疫抑制剤として区別されることなく、「抗リウマチ薬」の中に一括して含まれていることである。そのDMARDsの効果として、「RAの免疫異常を是正し関節破壊の進行を阻害する**可能性**」をあげている。

長い間考えられてきた「**治療ピラミッド**」(軽症例を含む全例で基礎療法の指導を行い、次に多くの例にNSAIDsを投与する。さらにより重症例には抗リウマチ薬やステロイドを上乗せしていく方法)から、最近の傾向として「**関節破壊の始まる前**のなるべく**早期から積極的に抗リウマチ薬を用いる**」、すなわち「**抗リウマチ薬が活動性の強いRA患者の中心的治療薬**」との考え方に変化していることが強調されている。「**RA患者におけるQOL低下の最も大きな要因は、関節破壊による身体障害である。**」というのが、その考え方の背景となっている。そして、「**診断が明らかでない時期にはまずNSAIDsを投与するが、RAの診断がつけば抗リウマチ薬を積極的に**

併用する。」とする。

2002年にはインフリキシマブが承認され発売されるようになったが、この記載はインフリキシマブの発売前のものであり、移行期の記載となっている。

さらには、「添付文書では8mg/週が上限だが、不十分な例も少なくない。」と、添付文書の上限を超えた使用をせざるを得ない場合がありうることを述べている。ここでは明言してはいないのだが、「適応上限を超える使用の正当性」をほのめかしている。

実際、このために抗癌剤であるメトトレキサートが上乗せで併用され、害反応が生じたため、医薬品医療機器総合機構への被害救済が申請されたが、認定されなかった例がある。

b) その他

石原義怨ら編「リウマチテキスト」(1992年発行)[18]でも基本は、メルクマニユアル、あるいは1994年版の今日の治療指針と同様である。

(2) 日本におけるメトトレキサート承認の遅れと急増した強力な免疫抑制剤

難治性の関節リウマチに対して、欧米では標準的療法の一つであったメトトレキサートが、日本でも1999年3月、ようやく適応が承認され、商品名リウマトレックスとして同年8月から販売が開始された。

それまで日本において難治性慢性関節リウマチに正式に適応が承認されていた免疫抑制剤は、ミゾリビン(一般名ブレディニン、旭化成ファーマ)が唯一であった。しかもこの薬剤は、ほとんど日本でしか発売されていない(すなわち世界的にはその有効性も安全性も評価されていない)ローカルドラッグであるばかりか、メトトレキサートに比較して薬価は約70倍もする、非常に高価な薬剤であった[19]。

未承認のメトトレキサートは長年、難治性関節リウマチに対して適応外使用がなされてきた。ところが、上述したように、メトトレキサートが1999年に正式に承認されると、免疫抑制剤としてもっとも世界的な使用実績があり標準薬の一つとしてメトトレキサートの適切な使用方法の普及が図られる間もなく、その後、次々と強力な免疫抑制剤が導入された(表1-1)。

TNF阻害剤の第一番目として、インフリキシマブ(商品名レミケード、田辺三菱製薬)が2002年5月に販売が開始された。ついで、細胞毒系免疫抑制剤であるレフルノミド(商品名アラバ、サノフィ・アベンティス)の販売が2003年9月に開始された。

今回特に調査研究の対象となったTNF阻害剤のエタネルセプト(商品名エンブレル、ワイス・武田)の販売開始は2005年3月である。

また、もともと臓器移植に用いられ、プロトピック軟膏の成分としても問題となった細胞毒系免疫抑制剤であるタクロリムス(商品名プロGRAF、アステラス)に対して関節リウマチへの適応が2005年4月に追加承認された。

2008年6月には、TNF- α 阻害剤のアダリムマブ（商品名ヒュミラ、エーザイ）と、インターロイキン-6阻害剤であるトシリズマブ（商品名アクテムラ、中外）が販売開始された。

表1-1 関節リウマチに適応のある薬剤とその販売開始年、販売会社

一般名	商品名	販売開始年月	薬効分類	販売会社
ミゾリビン	ブレディニン	1984年3月	細胞毒系	旭化生ファーマ
メトトレキサート	リウマトレックス	1999年8月	細胞毒系	ワイス・武田他
インフリキシマブ	レミケード	2002年5月	TNF- α 阻害剤	田辺三菱
レフルノミド	アラバ	2003年9月	細胞毒系	サファイ・アベンティス
エタネルセプト	エンブレル	2005年3月	TNF阻害剤	ワイス・武田
タクロリムス	プロGRAF	2005年4月	細胞毒系	アステラス
アダリムマブ	ヒュミラ	2008年6月	TNF- α 阻害剤	エーザイ(アボット)
トシリズマブ	アクテムラ	2008年6月	IL-6阻害剤	中外

※ 上記のほか、メチルプレドニゾロンを用いたステロイドパルス療法が、長期には害があるにもかかわらず、適応外で使用されている。

このほか、適応が承認されていないが、メチルプレドニゾロンを用いたコルチコステロイド（CS）パルス療法も医療現場では実施されている。

（3）TNF α 阻害剤の登場と、治療原則の変化

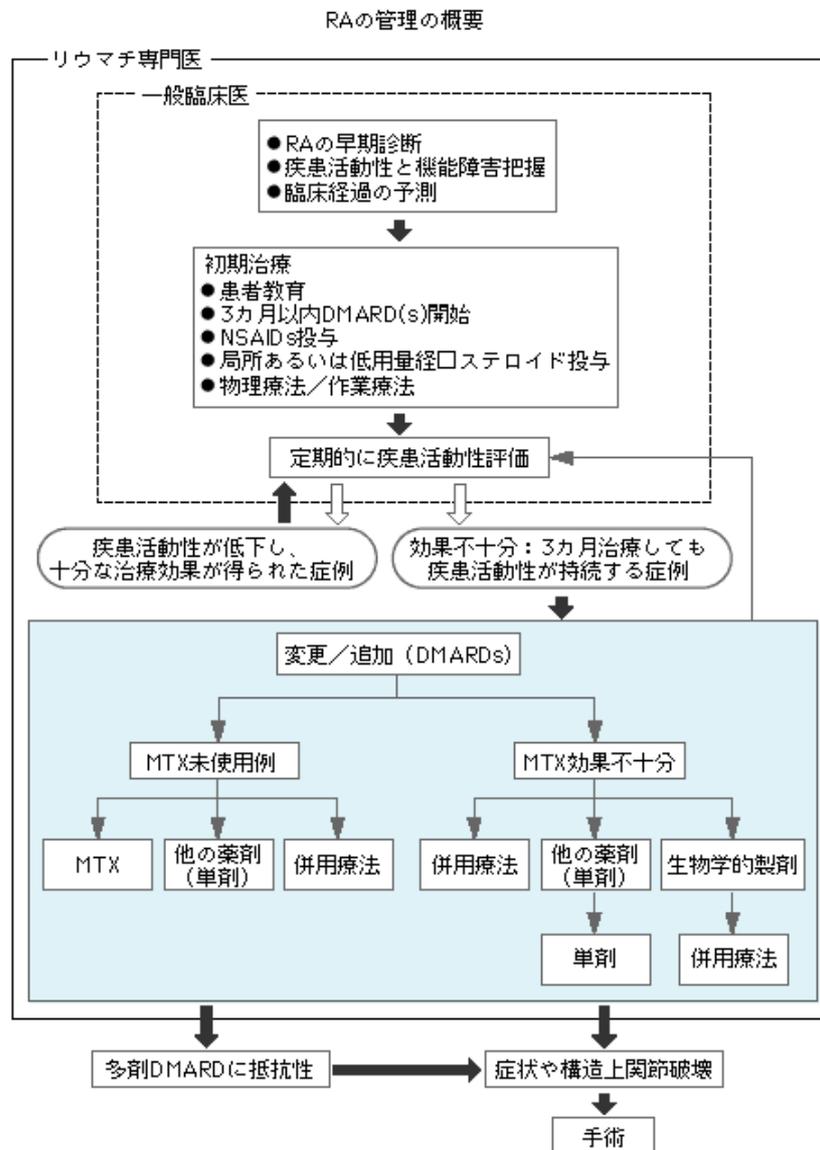
日本においては、2004年に改定された「関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）」がある[20]。以下に抜粋する。

「RAの薬物療法は大きく変わり、治療目標が骨・関節破壊を防止、できれば阻止へと向けられ、より強力な寛解導入抗リウマチ薬(DMARDs)が開発され、現在の薬物療法の中核をなすにいたり、RAの経過・予後は一変したといっても過言ではない。」「RA発症後一刻も早く診断を確定し、ただちに免疫異常の是正ならびに炎症の阻止に着手しなければ、骨・関節破壊を招来し、予後を著しく悪化させる傾向にある。早期発見・早期治療は今やRA治療の根幹であり、これが経過・予後を大きく左右する因子であることは疑う余地もない。」

以上のように、早期診断して、より強力な寛解導入抗リウマチ剤(DMARDs)、すなわち、免疫抑制剤や抗TNF阻害剤等を用いることが推奨されるようになってきた。

米国における2002年のガイドライン（ACRガイドライン2002）[21]を踏襲している。この点に関しては、ワイス社のホームページ上の江口勝美氏（長崎大学病態解析・制御学講座（第一内科））の解説[22]が参考になろう。

図 1-1



American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 46: 328-346, 2002.

本ガイドラインは、1996年にACR(アメリカリウマチ学会)により初めて発表されたGuidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis (RAの管理)の改訂版として、2002年に発表されたものである。

新ガイドラインでは、RA管理の最終的なゴールとして3つ、(1)関節破壊を阻止またはコントロールすること、(2)機能障害を阻止すること、(3)疼痛を軽減すること、を掲げている。

新ガイドラインの概要は上図の通りである。RA管理の第一段階は、早期に診断を確定すること、疾患活動性と身体障害を評価すること、臨床経過を予測することとされている。その後、患者教育を含む初期治療の開始となるが、今回の改訂における大きな特徴の1つとして、「診断3カ月以内にDMARD投与を開始する」ことが初期治療として明記されていることが挙げられる。

一般臨床医向けの雑誌、たとえば、「整形外科」2008年7月増刊号[23]でも、「関節リウマチの新しい治療指針」と題する特集が生まれ、これまでと異なる新たな治療指針が詳細に記載されている。

特集の「編集にあたって」[24-a]には、その基本的変化について、以下のように記載されている。

整形外科領域では関節リウマチとその類縁疾患の病態解明が分子レベルで進められ、その成果を元に新しい治療法が開発されてきました。(中略)

特に関節破壊にかかわる細胞やその細胞活性の制御する標的分子が明らかとなって、創薬が可能となってきました。TNF- α やIL-6などの関連分子を標的とした生物学的製剤の開発は、その典型的な例と思われます。その結果、従来の方非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)中心の薬物療法の体系も大きく、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)による新しい体系によって治療の有効性が向上してきています。

そのうえで、本文では、「関節リウマチ(RA)の治療目標は大きな変貌を遂げている。以前は症状改善が目標とされてきたことから思えばその違いに驚かされる。現在の治療目標は寛解導入と違って差し支えがない。RAの薬物治療を行う医師はそれを強く意識すべきである。生物学的製剤という新領域の薬剤を使いこなす前提として、治療の基本原則の理解と個々の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)、特にメトトレキサート(MTX)に精通することが重要である」[24-b]とし、ACRの2002年の改訂ガイドラインの図を引用して、解説している。

今日の治療指針2008年版[25]では、新しい治療戦略の原則として、早期・強化治療(Early & Aggressive)を推奨している。

(4) 早期治療の必要性に関する薄弱な根拠について

1) ACRガイドライン2002にみる早期治療の根拠

現在日本でも普及がはかられつつある、寛解導入を目指す治療目標は、ACRガイドライン2002[21]が根拠になっている。

では、そのACRガイドライン2002は、何を根拠としたのであろうか。

その根拠論文が、ACRガイドライン2002に記載されている。上記論文中のTable 4には、「関節リウマチに対するDMARDsの効力に関するエビデンス」と題して、症状の改善(Signs and symptoms of disease)、機能(function)、病勢進行(disease progression)を指標としてそれぞれの効力を示した論文が挙げられている。

症状の改善(Signs and symptoms of disease)は、従来の治療方針の根拠となるものであり、これは、今回の改訂の根拠とはならない。機能(function)についても、大きな変貌をとげた「寛解導入を目指す治療目標」改訂の根拠となるものではない。病勢進行(disease progression)を指標とした根拠が、今回の改訂の根拠

である。

上から2つ(サラゾスルファピリジン:SSZと、ヒドロキシクロロキン:HCQ)は、従来からのDMARDsであり、クロロキンは、日本では承認取り消しとなり用いられないものである。ミノサイクリン(minocycline)は、テトラサイクリン系抗生物質であり、日本では抗生物質としての使用以外適応はない。アザチオプリン(AZA)、シクロスポリン(cyclosporine)、エタネルセプトに関しては、文献が挙げられていない。

表1-2 関節リウマチに対するDMARDsの効力に関するエビデンス

Table 4. Evidence of the efficacy of DMARDs in rheumatoid arthritis*

	Reference		
	Signs and symptoms of disease†	Function‡	Disease progression§
Monotherapy vs. placebo			
SSZ	55, 56, 58-62, 63	62, 63	62, 63
HCO	29, 51-54	29	-
MTX	65-67, 71, 73, 75	70	63, 74, 75
Leflunomide	62, 75, 87	88, 89	63, 75
AZA	100-102	-	-
Minocycline	106-109	106-109	106, 110
Cyclosporine	111	111	-
Etanercept	90	-	-
Monotherapy vs. MTX or other DMARD			
AZA vs. MTX	120, 147	-	120, 147
SSZ or HCO vs. MTX	62, 121, 122, 127	121, 122, 127	62
SSZ vs. leflunomide	62	-	63
MTX vs. leflunomide	62, 63, 75, 87-89	88, 89	63
MTX vs. etanercept	96, 97	97	96
Cyclosporine vs. gold	148, 149	148, 149	148, 149
Cyclosporine vs. MTX	150	-	-
Cyclosporine vs. AZA	151	151	-
Cyclosporine vs. HCO	152	-	-
Combination therapy			
Initial combination			
MTX + SSZ	121, 122, 125, 128	121, 122, 125, 128	-
MTX + HCO	128	128	-
MTX + SSZ + HCO	125, 126, 128	125, 126, 128	-
MTX + leflunomide	130, 131	132	-
MTX + infliximab	91-93, 95	91	93
Step-up combination			
MTX + etanercept	94	94	-
Cyclosporine + HCO	152	152	-
Cyclosporine + MTX	153	153	-
MTX + SSZ	128	128	-
MTX + HCO	128	128	-
MTX + SSZ + HCO	125	125	-

* DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; SSZ = sulfasalazine; HCO = hydroxychloroquine; MTX = methotrexate; AZA = azathioprine.

† For example, the swollen and/or tender joint counts, visual analog scale of pain, patient's global assessment of disease activity, and physician's global assessment of disease activity, or a combination of clinical features, such as those in the American College of Rheumatology 20%, 50%, and 70% criteria for improvement (9,18).

‡ For example, the Health Assessment Questionnaire or the Arthritis Impact Measurement Scales.

§ For example, radiographic evidence of erosions.

(Arthritis Rheum. 2002 ;46(2):328-46. [21]より)

メトトレキサート (MTX) とレフルノミド (Leflunomide) が、かろうじて文献が挙げられている免疫抑制剤である。それらの文献をあたってみると、いずれも6か月から最大1年間追跡して効果をみたものであり、それ以上の経過をみたものはなかった。この table 4 に上げられている文献 62、63、74、75、93、96、106、110、120、147 のうち、日本においては一般的でないミノマイシンに関する文献 106 と 110 を除く 8 文献について、PubMed で検索して得た abstract を資料 [26] に示す。

レフルノミドを SSZ とプラセボとで比較した文献 26-62 の観察期間は 24 週であった。文献 26-63 は SSZ、メトトレキサート、レフルノミドについて調べられ 6 ～ 12 か月追跡していた。文献 26-74 はメトトレキサートと D-ペニシラミンを 5 年間使用した比較であったが、両群 30 例ずつという少数例の比較であった。文献 26-75 はメトトレキサートとレフルノミドが使用され観察期間は 12 か月間であった。

文献 26-93 は、メトトレキサート療法にもかかわらず活動性の RA に対して、プラセボもしくは、インフリキシマブを上乗せした効果を調べたもので、54 週後の状態が比較された。

文献 26-96 は、早期の RA に対して、メトトレキサート 19mg/週、エタネルセプト 10mg 週 2 回、もしくは同 25mg 週 2 回、1 年間用いた場合の効果を比較したものである (後に引用する、本報告引用文献の 47 と同じ論文)。

文献 26-106 はミノサイクリンが用いられ 24 週間観察、文献 26-110 もミノサイクリンが用いられ、期間は PubMed の要約からは不明であった。

文献 26-120 と 26-147 は、アザチオプリンとメトトレキサートの比較で、24 週間と 48 週間の比較である。

一方、金製剤とメトトレキサート (64 人ずつ) の比較試験 [27] は 6 年間追跡された試験である。1 年半後の脱落は金製剤の 59% (38 人) に対してメトトレキサート群 36% (23 人) であったが、無効のための脱落は金製剤の 3% (2 人) に対して、メトトレキサート群では 16% (10 人) であり、メトトレキサート群の方に多かった (オッズ比 5.74、95%信頼区間 1.20-27.36)。また、金製剤群では脱落后にも効果が持続したが、メトトレキサート群では再発例が多かった。しかし、この文献は、ACR ガイドライン 2002 には採用されていない。

2) 高リスク療法の本当の危険は 1 年以降でなければわからない

慢性関節リウマチは、10 年以上あるいは 20 年以上にもわたる経過の長い疾患である。たとえ、6 か月から 1 年間の状態はよくても、その後の経過がどうなるのかについて検証されない限りは、本当に広範囲に受け入れられる治療とするわけにはいかない。

免疫抑制剤や抗癌剤をコーティングした「薬物溶出ステント」の例 [28,29] や、免

疫抑制剤タクロリムス（プロトピック軟膏など）の例[30,31]があるからである。

経皮的冠動脈形成術に際して留置するステントとして、従来の薬物をコーティングしていないステント（ベアメタルステント）に代わって、免疫抑制剤シロリムス（Cypher ステント）や抗癌剤パクリタキセル（TAXUS エクスプレス2 ステント）が用いられるようになり、6 か月までは薬剤溶出ステントの方が従来品のベアメタルステントよりイベント発症リスクが少ない傾向があったものの、6 か月以降は逆に薬物溶出ステントの方が悪くなった。短期間では血管内皮は炎症が少ないが、半年を過ぎると逆に炎症が強くなるためである。

プロトピック軟膏では、マウスを使った実験で、皮膚に塗り続けると、対照群に比較してかえって皮膚炎が強くなり、皮膚（表皮）が肥厚する動物が増加した（【8】参照[30, 31]）。アトピー皮膚炎で難治化したものに用いると、当初は皮膚炎が治まっているかにみえても、長期に用いれば、マウスの皮膚のように、かえって皮膚炎が強くなる可能性が十分にある。発癌性についても同様である[30]。

（5）慢性関節リウマチ患者の予後について

医中誌 Web（1983 年～2009 年）を「関節リウマチ OR 慢性関節リウマチ OR リウマチ様関節炎」AND「予後」AND「死亡率」で検索したところ、91 件ヒットした[32]。日本人の関節リウマチ（慢性関節リウマチあるいは、リウマチ様関節炎を含め、を総称する場合は RA と略す）の患者を追跡して、一般人口（非リウマチ者）との死亡リスクを適切に評価した調査は、清水由紀子ら（放射線影響研究所）が公衆衛生学会で発表した原爆被爆者を対象とした 1 件[33]だけであった。

また、PubMed を“rheumatoid arthritis japanese mortality”で検索したところ 58 件が検出された[34]が、同様に、日本人の関節リウマチ（慢性関節リウマチあるいは、リウマチ様関節炎を含め、総称する場合は RA と略す）の患者を追跡して、一般人口（非リウマチ者）との死亡リスクを適切に評価した調査は、その後、別の原爆被爆者のリウマチ患者を追跡した Hakoda らによる調査[35]が 1 件だけあった。

Shinomiya ら[36]による、関節リウマチ患者の死亡調査では一般人口に対する相対危険を求めることができないので、予後に関するデータとしては参考にならない。

清水由紀子らの調査[33]では、一般人口に比較したハザード比は 2.02 であった。また、Hakoda らの調査[35]では、性、年齢だけでなくライフスタイルなども調整した死亡率のハザード比は 1.57 (95%信頼区間 1.25–1.94, $p < 0.001$) であった。

ワイス社・武田薬品の報告でも、外国人のデータ[37, 38]を用いて、関節リウマチ患者の死亡率は、一般人口に比べて 1.5～2 倍としている。したがって、上記の日本のデータと異なる。

【2】対象疾患の重症度とハイリスク療法の害/益比の考え方

2000年以降に急速に導入されてきた難治性関節リウマチを適応とした薬剤は、難治性関節リウマチの炎症反応を軽減し、一時的には利益を増す方に働くとしても、全身の正常防御機能に対して抑制的に作用する。このため、感染や癌を増加させることが理論的に指摘される。

抗TNF剤については、ランダム化比較試験(RCT)のメタ解析の結果、悪性腫瘍および感染症の増加が証明されている(後述)。また、タクロリムスについては、臓器移植の予後調査などから悪性リンパ腫など悪性腫瘍の発症増加が実証されている(後述)。このように、承認されている薬剤でも、症例によっては害/益比が大きい、いわば「ハイリスク療法」である。

レフルノミドについては、販売開始以降、2005年4月4日までに全登録患者数5320例で、73人に間質性肺炎(IP)を発症し、そのうち25人が死亡していた。まだ毒性が出ていない人がいるはずであるから、少なく見積もっても、70人に1人が間質性肺炎になり、約200人に1人が死亡していることになる(後述)。

また、ワイス社・武田薬品は、タネルセプトの全数調査に関して、発売以降14,391人を登録し、すべての登録患者の24週間の観察が終了し、安全性評価対象13,894例、有効性評価対象13,023例について最終報告書を規制当局に提出するとともに、日本リウマチ学会学術集会においてその概要が発表されたと述べている[39]。

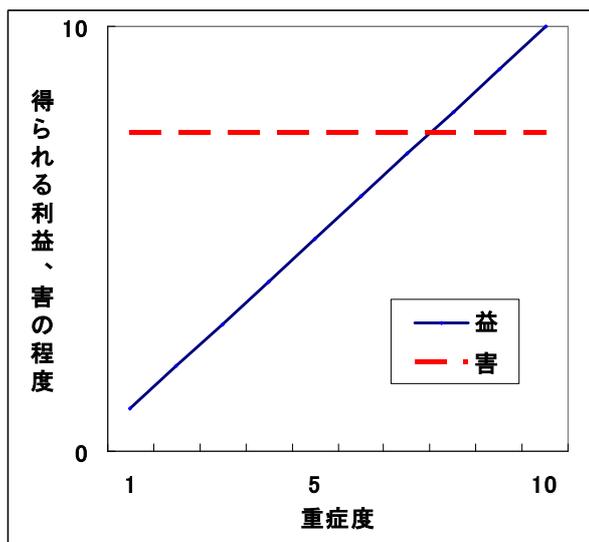
有害事象死亡者数は76人(0.55%)、副作用死亡者数58人(0.42%)であったとしている。年間の死亡に換算すると、約90人~120人に1人の死亡であり、大変多い(メーカーでは一般人口の死亡率と有意の差はないとしているが、その比較が間違いであることは後述する：第5章-2)。

治療による利益が害を上回らなければ治療として正当でないことは、一般的原則としてはよく認識されている。そして、重症例には利益が害を上回ったとしても軽症例には害が利益を上回ることがしばしば起きる。

たとえば、重症心室性不整脈に対して一時的効果のある抗不整脈剤(クラスIc型のフレカイニド、エンカイニド)を長期に用いることで、かえって死亡を高めたことは、RCTによって確認されている[40]。しかし、他の抗不整脈剤、たとえば、ジソピラミドに関してはこのようなRCTは実施されておらず、軽症例にも多く使用されていると考えられる。この系統の抗不整脈剤の年間推定市場が200億円以上にのぼることは、その反映と推察される。

関節リウマチでは、重症例ほどTNFが高発現しているため、得られる利益は疾患の重症度が増すほど大きいと考えられる。しかし、感染の機会や発癌の可能性は重症度にはよらないはずであるから、TNFの阻害による害は関節リウマチの重症度によらず一定と推察される。この概念を、図2-1に示す。

図 2-1 高リスク療法の害／益比の考え方



関節リウマチでは、重症例ほど TNF が高発現しているため、得られる利益は疾患の重症度が増すほど大きいと考えられる。しかし、感染の機会や発癌の可能性は重症度にはよらないはずだから、TNF の阻害による害は関節リウマチの重症度によらず一定と推察される。

このため、重症例では得られる利益が害を上回りうるが、患者の重症度が低下するに伴って、そのバランスは逆転すると考えられる。したがって、ハイリスク治療を軽症例に用いるべきでないことは明らかである。

利益が害を上回ると考えられる重症例から、害／益比が明らかに逆転していると考えられる軽症例までその変化は連続していると考えられ、害／益比が逆転している分岐点となる重症度があるはずであり、この分岐点に相当する重症度の見極めは、目の前の患者への適用に際して極めて重要である。

しかしながら、関節リウマチに対するハイリスク療法に関しては、抗不整脈剤に関する CAST 研究に相当するような根拠となる RCT が実施されていない。そのため、重症度の分岐点がどの程度なのか、残念ながら、既存の臨床試験からは伺うことができない。

なお、日本リウマチ学会リウマチ性疾患治療薬検討委員会は、2008 年 1 月の時点で日本における市販後全例調査によって有効性および安全性のプロファイルが明らかになったため、そのエビデンスに基づいたとして、ガイドラインを改訂。2008 年 2 月 1 日付で「関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (改訂版)」を以下のように改定した[41]。ここで、TNF 阻害療法として使用される薬剤としては、インフリキシマブとエタネルセプトである。

対象患者

1. 既存の抗リウマチ薬（DMARDs）^{註1} 通常量を 3 か月以上継続して使用してもコントロール不良の RA 患者、コントロール不良の目安として以下の 3 項目を満たす者。
 - ・ 圧痛関節数 6 関節以上
 - ・ 腫脹関節数 6 関節以上
 - ・ CRP2.0mg/dL 以上あるいは ESR 28 mm/hr 以上
これらの基準を満足しない患者においても、
 - ・ 画像所見における進行性骨ビランを認める
 - ・ DAS28-ESR が 3.2 (moderate activity) 以上のいずれかを認める場合も使用を考慮する。
2. さらに日和見感染の危険性が低い患者として、以下の 3 項目も満たすことが望ましい。
 - ・ 末梢血白血球数 4000 /mm³ 以上
 - ・ 末梢血リンパ球数 1000 /mm³ 以上
 - ・ 血中 β -D-グルカン陰性

註1) インフリキシマブの場合、既存の治療とは、メトトレキサート（MTX）6～8週を指す。エタネルセプトの場合、既存の治療とは、本邦での推奨度 A の抗リウマチ薬である MTX、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、レフルノミド、2005 年以降承認されたタクロリムスを指す。

インフリキシマブやエタネルセプトの使用に関しては、かなり縛りがあるように見えるが、その前に使用することとされているレフルノミドや、タクロリムス自体が極めてリスクの高い薬剤であり、その上 TNF 阻害療法が行われることに関して、危険/益比の面から十分に配慮がなされるのかどうか、極めて憂慮される。

【3】TNF 阻害剤について

TNF 阻害剤として現在日本ではインフリキシマブ（レミケード）、エタネルセプト（エンブレル）、それにアダリムマブ（ヒュミラ）が販売されている。

インフリキシマブとアダリムマブは、遺伝子組換え技術によって作られた TNF- α に対するモノクロナル抗体である。しかし、インフリキシマブは一部にマウス蛋白が含まれるキメラ型抗体である。このため、抗体産生を招きやすく、効果が減弱する例が見られるとされる。それに対してアダリムマブは完全なヒト型抗体であり、抗体が産生しがたいとされている[42, 43]。

一方、エタネルセプトは、生理的な可溶性の TNF- α 受容体に類似した可溶性タンパク製剤であり、TNF- α と TNF- β を結合させることによって、細胞表面の TNF- α 受容体に結合できる TNF- α や TNF- β を減少させ、それらの作用を減弱させるとされている[42, 43]。

【4】TNF 阻害剤による害

(1) 抗 TNF 抗体

抗 TNF 抗体（インフリキシマブおよびアダリムマブ）を用いたランダム化比較試験 (RCT) の結果のメタ解析[44]によれば、以下のように、悪性腫瘍についても感染症についても確実にこれらを増加させることが示されている。

a) 悪性腫瘍

悪性腫瘍については7件のRCTがメタ解析され、プラセボ群0.2%（1428人中3人）に比して、抗TNF抗体群では0.9%（3192人中29人）に発症していた。併合オッズ比（combined odds ratio : c-OR）は3.29（CI : 1.19-9.08、p=0.02）であったと報告されている。単純合計によるNumber Needed to Harm (NNH)は143であった。

b) 感染症

一方、感染症の発生は9件のRCTがメタ解析され、プラセボ群1.7%（1512人中26人）に対して、抗TNF抗体群は3.6%（3493人中126人）であった。c-ORは2.01（CI : 1.31-3.09、p=0.002）であった（同様にしてNNHは53）。

文献[43]で示されたメタ解析の結果を、図4-1と図4-2に示す。

図4-1 関節リウマチ患者に対する抗TNF抗体療法の対照療法の悪性腫瘍発症への影響（メタ解析結果）

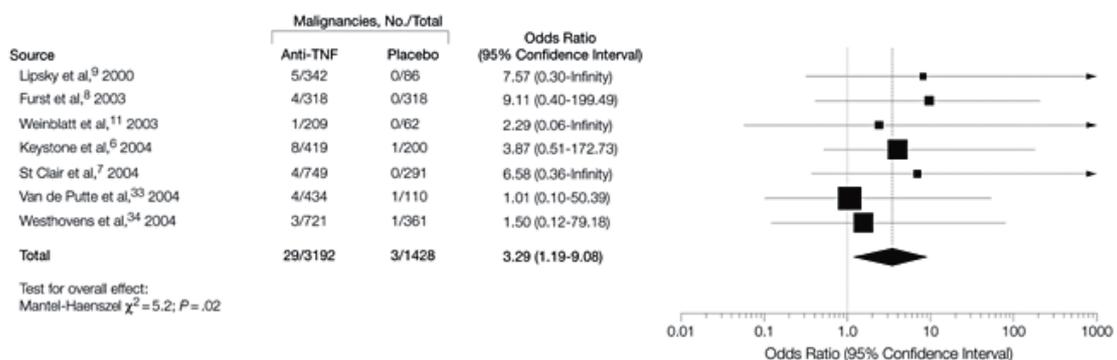


Figure 2. Effect of Anti-TNF Antibody Therapy vs Control Therapy on Occurrence of 1 or More Malignancies in Patients with Rheumatoid Arthritis (TNF indicates tumor necrosis factor. Size of the data markers is proportional to the statistical weight of the trial).

図 4-2 関節リウマチ患者に対する抗 TNF 抗体療法の対照療法と比較した重症虚感染症（1 種類以上）発症への影響（メタ解析結果）

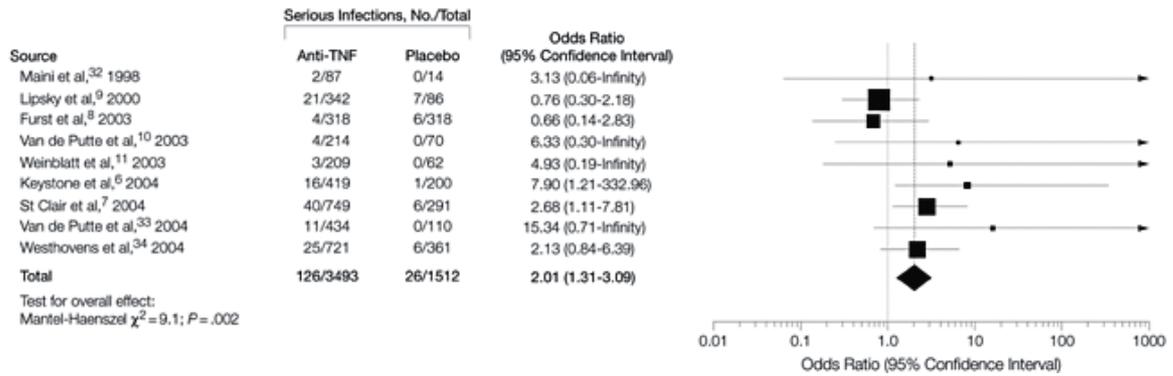
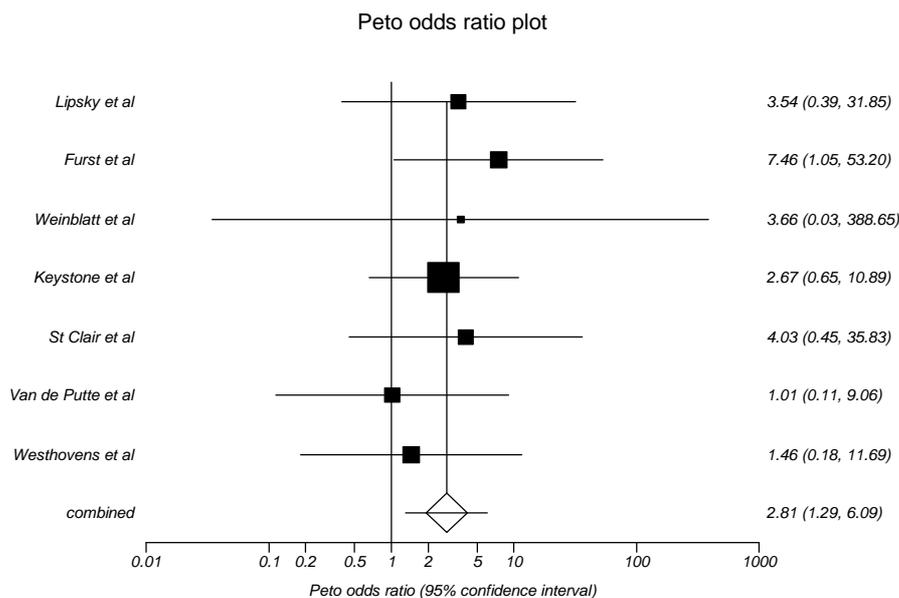


Figure 3. Effect of Anti-TNF Antibody Therapy vs Control Therapy on Occurrence of 1 or More Serious Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis

上記文献に示された悪性腫瘍のデータを用いて筆者が再計算したところ、Peto OR は 2.81(1.29-6.09、 $p=0.009$ 、 I^2 (inconsistency)=0%)であった(StatsDirect 使用:図 4-3)。

以上から、抗 TNF 抗体を 143 人に用いる毎に 1 人に悪性腫瘍が発症し、53 人に治療する毎に 1 人に感染症が発症するということを意味している。

図 4-3 抗 TNF 抗体による悪性腫瘍の増加
(7 件の RCT のメタ解析結果:文献[5]のデータを再計算)



(2) エタネルセプト

a) 主な害反応がすべて増加

一方、エタネルセプトに関する最新の総合解析[45]は、通常メタ解析とは異なり、単純合計の結果が示されているだけである(表 4-1)。

表4-1 ランダム化比較試験におけるエタネルセプトと対照群との有害事象頻度の比較

有害事象の種類 *a	エタネルセプト n=3132		対照 *b n=1190		オッズ比 *c		p 値 *c	NNH *c
	イベント数	%	イベント数	%	オッズ比	95%信頼区間		
全有害事象 (AE)	2446	78.1	773	65.0	1.92	1.66-2.23	<0.0001	8
重篤な AE	517	16.5	71	6.0	3.12	2.39-4.07	<0.0001	9
感染イベント	1704	54.4	493	41.4	1.69	1.47-1.94	<0.0001	8
医学的重要イベント	155	4.9	25	2.1	2.43	1.55-3.81	<0.0001	35
AEによる中止	204	6.5	57	4.8	1.38	1.01-1.89	0.034	58

*a: 悪性腫瘍の発生は、この形のデータとしては提示されていない。また、すべてのイベントは有意にエタネルセプト群で大きいので、因果関係ある害反応 (adverse reaction) である。たとえば、感染イベントの NNH (number needed to harm) が 8 であることは、エタネルセプトを 8 人に使用する毎に、エタネルセプトによる感染が 1 人生じることを意味している。

*b: プラセボ対照のほか、メトトレキサートが対照となっている場合も含まれている。

*c: 文献[6]の全年齢データ (65 歳未満と 65 歳以上合計) を用い、筆者が計算。

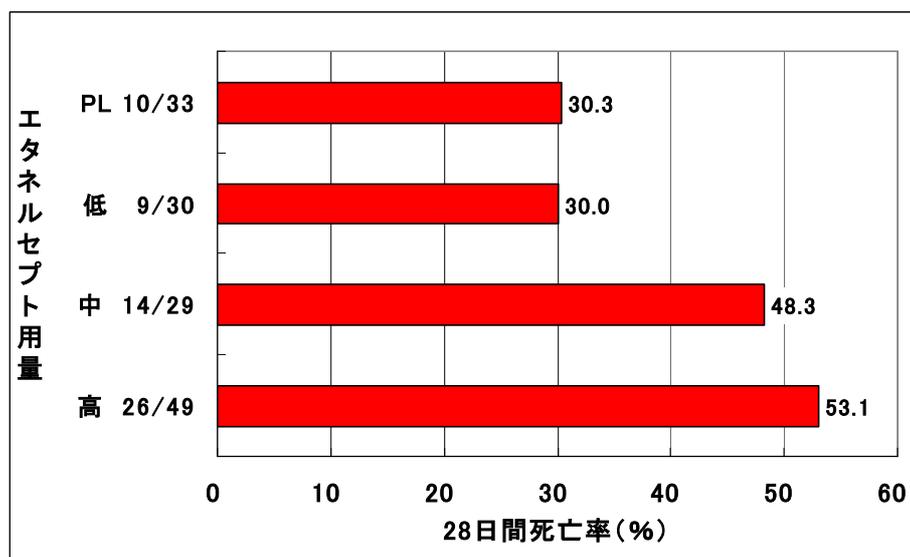
この対照群には、メトトレキサート使用者も採用されている点に注意が必要である。オッズ比は、全ての有害事象(AE)で 1.92、重篤な AE は 3.12、感染イベント (静注抗生物質を要する場合) 1.69、医学的に重要なイベント (その他の感染イベント) 2.43 であった。これらのイベントではすべて $p < 0.0001$ で有意であった。

中止についてもオッズ比 1.38、p 値 0.034 で有意であった。これらのイベントはすべてエタネルセプト群で有意に多かったため、因果関係のある害反応 (adverse reactions) と評価できる。また、害反応の NNH が小さいことに注意が必要である。関連のある害反応および感染が 8 人に 1 人、重篤な害反応が 9 人に 1 人、(その他の)医学的重要イベントも 35 人に 1 人起きるということを示している。後述する関節リウマチ改善効果の NNT と比較して、その大きさに注意が必要である。

b) 敗血症性ショックにおける死亡が用量依存的に増加

敗血症性ショックに対する治療を目的とするエタネルセプト 3 用量と PL 群とを比較した RCT が実施され、4 週間後の死亡割合 (%) が比較されている[46] (図 4-4)。

図4-4 エタネルセプトの敗血症への使用と死亡リスクの増加*a、b、c



*a : 用量と敗血症患者の4週間後の死亡割合 (%) には用量-反応関係あり (p=0.016)。

*b : 体重 55~67kg なら低用量(0.15mg/kg) は 8~10mg、中用量 (0.45mg/kg) は 25~30mg、高用量(1.5mg/kg) は 80~100mg に相当する。NNH(死亡)は中用量群で6、高用量群で4であり、6人、4人治療する毎にエタネルセプトのために1人余計に死亡することを意味している。

*c : 文献[46]のデータを用いて筆者が作図。

このRCTでは、用量と死亡割合 (%) との間には有意な用量-反応関係が認められた (p for trend=0.016)。この場合、低用量(0.15mg/kg) は体重を 55~67kg とすると 8~10mg/回に相当し、中用量 (0.45mg/kg) は 25~30mg/回、高用量(1.5mg/kg) は 80~100mg/回に相当する。10mg/回に相当する低用量では PL 群と差がなかったが、中用量群と高用量群の合計は、PL 群、10mg 群と比較して有意に高かった (それぞれのオッズ比は 2.42:0.94-6.31, p=0.042 および、2.46:0.92-6.67, p=0.047)。

死亡のNNHは中用量群6、高用量群4である。したがって、それぞれ6人、4人の敗血症患者を治療する毎に、エタネルセプトによって1人余計に死亡することになる。すなわち感染リスクが高いほど、感染悪化による害が大きく現れることを意味している。

c) 悪性腫瘍も増加傾向

TNF 阻害剤全体として悪性腫瘍に関してメタ解析した報告[48]の中で、エタネルセプトについてもそのオッズ比が示されている。対照群では555人中悪性腫瘍が4人、エタネルセプト群では1082人中15人であった。オッズ比は1.9(95%CI:0.6-5.7)

であった。この解析にはエタネルセプト 25mg 群だけでなく、10mg 群も含まれている。また、対照群には、メトトレキサートを使用した試験が含まれている（メトトレキサートは、週 10mg から最大で 20mg まで許容されている）。

したがって、これらの要素のために差が出がたくなっている可能性を考えておく必要がある。10mg 群を除き、筆者が独自に収集した論文[49, 50]を一部含めると、対照群は 788 人年で 8 人(1.02/100 人年)に、エタネルセプト 25mg では 830 人年で 15 人(1.81/100 人年)に悪性腫瘍が生じた。併合 Peto オッズ比は 1.74 (95%CI : 0.76-3.98) であった。

これらの結果はいずれも有意とはいえないが、感染症など重篤な反応が 10mg 群や PL 群に比して 25mg 以上群で特に有意に高い点は重要であり、インフリキシマブやアダリムマブなど抗 TNF- α 抗体による悪性腫瘍発症が有意であったとの結果を考慮すれば、エタネルセプトでも悪性腫瘍増加の危険は十分考慮すべきである。

エタネルセプトの承認に際して付けられた 4 つの条件では、市販後全数調査、10mg 群と 25mg 群比較の長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験、大規模市販後調査で、安全性、特に結核をはじめとする感染症等の発現について、より重点的に検討することとされているが、悪性腫瘍が重点項目として上げられていないのは、不十分である。

【5】エタネルセプト全数調査について

（1）エタネルセプト承認の条件の一つとしての全数調査

エタネルセプトは、2005 年の承認に際して、4 つの条件がつけられた。そのうちの 1 番目の条件が、この全数調査である。

1. 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。

（2）全数調査の概略

先述したとおり、エタネルセプトは、2005 年 3 月 30 日より発売が開始され、同時に市販後で使用した全症例の使用成績調査が開始され、2006 年 3 月 31 日までに投与を開始した症例について中間報告を行い、2007 年 4 月 27 日付の事務連絡に基づき、全例調査の登録が終了された。全ての登録症例の調査を終了し、最終報告書を規制当局に提出するとともに、日本リウマチ学会総会にて、その概要が発表された。その最終報告（適正使用情報速報版（全例調査最終報告書抜粋））が、インターネット上で掲載されている[39]。

この最終報告書（抜粋）では、以下のようにまとめられている。

- (1) エンブレル全例調査に登録された安全性評価対象症例数は 13,894 例で、有害事象は全体で 31.2%、重篤例は 6.17%、副作用は全体で 26.7%、重篤例は 4.58%であった。

(2)エンブレル全例調査に登録された有効性評価対象症例数は13,023例で、24週後の有効率はEULAR Response Criteriaで84.3%だった。また、MTX併用例ではGood responseの割合が高かった。

(3)有害事象・副作用の発現率は中間報告以降いずれも減少していた。中間報告時と比較し、中間報告以降は、以下のような傾向を示した。

- 罹病期間、Stage、Class、ステロイド併用、投与開始時の疾患活動性の各項目では中間報告以降で低値となり、MTXの併用率は高値となった
- 重篤を含む有害事象・副作用、重要な副作用の頻度が低かった
- EULAR改善基準で、Good responseの割合が高かった

(4)24週－ITT解析にて日本人の一般人における死亡率と比較したSMR値は1.46で、関節リウマチ患者の死亡リスクは一般人の1.5から2倍と報告されていることを考慮すると、エンブレル投与に関連して死亡リスクが高まっているとは考え難かった。

■標準化死亡率比（SMR）解析

解析方法	観察死亡数	予想死亡数*	患者・年	SMR (95% CI)
プライマリー解析 24週ITT解析	72	49.2	6376.3	1.46 (1.15, 1.84)
感度解析 24週On-Drug解析	47	44.9	5960.9	1.05 (0.77, 1.39)

*：厚生労働省2005年人口動態調査より推定した、性・年齢を一致させた一般人の場合に予想される死亡数

国内には関節リウマチ患者の死亡率に関するデータベースが無い為、一般の日本人での死亡率のデータベース（人口動態調査）を用いて標準化死亡率比を解析した。本調査登録患者の総死亡症例は118例（2008年1月18日までに収集した観察期間外の死亡症例を含む）で、その内観察期間である24週以内に死亡した症例72例全例を対象とした24週ITT解析をプライマリー解析とした。（なお、24週On-Drug解析の死亡47例は、24週以内に死亡した72例の内、エンブレル最終投与から30日以内に死亡した症例である。）

【解説】

報告書（抜粋）のコメントは非常に分かりづらく、SMR 値も 1.46 は記載してあるが、95%信頼区間は本文中に記載していない。表中に記載してある 95%信頼区間を見ると、1.15－1.84、つまり、下限は 1.15 で 1 を超えているために、統計学的に有意である。

中間報告でも、また最終報告（抜粋）でも、特に重要なのは、この SMR（標準化死亡率比：Standardized Mortality Ratio）である [51]。

これは、観察された死亡数を、一般人の場合に予想される死亡数で割ったものである。一般人の場合に予想される死亡数とは、調査対象者の性年齢別人数に一

般人口の性年齢別の死亡率を当てはめて予想される死亡数のことである。一般人口の性年齢別の死亡率としては、厚生労働省 2004 年人口動態調査による性年齢別の死亡率が用いられていた。

なお、中間報告の結果では、7091 人での 24 週観察期間内(安全性の集計は 28 週までを含む)の死亡症例は、因果関係なしも含め全体で 33/7091 例 (0.47%) で、そのうち、24 週以内に死亡した 29 例 (因果関係なしを含む) についての SMR は 1.3 (95%信頼区間: 0.9-1.9) であったと、統計学的に有意でなかったこの時の SMR には 95%信頼区間をつけて表示していた。

(3) 「SMR 1.46 は通常の関節リウマチ死亡率並み」の問題点

上記 SMR の計算のためには、対象患者の男女別年齢別の人数が必要である。しかし、中間報告では、男女を合計した年齢別人数が示されているだけである。このため、第三者による検証は不可能である。

しかし、男女を合計した年齢別人数を用いて概略を推定することは可能である。それで計算すると、最終報告の SMR 1.46 (95%信頼区間 1.15-1.84) や中間報告の 1.3 (同 0.9-1.9) という数字自体に、大きな間違いはなさそうである。

では、これら SMR の推定で一般人口と比較してそれほどの違いはない、ということではよいのかというと、全くそうではない。

その理由はいくつかある。

- 1) 出発点の対象者の健康状態が一般人口よりもよい
- 2) 中間報告以降の SMR は 1.78~2.01 と推定される
- 3) 死亡例 79 人の経過年数は全体よりむしろ短め
- 4) 死亡者は、期間内に有害事象・副作用が発現し、転記が死亡の症例であり、それ以外の死亡がありうる

1) 出発点の対象者の健康状態が一般人口よりもよい

このことが端的に現われているのが、対象関節リウマチ患者の癌合併率の少なさである。0.24% (7091 人中 17 人) にすぎない。一方、2005 年の患者調査 [52-a]

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05syoubu/suihyo-mokuji.html>

を見ると、全国にいる癌患者数は 142 万人と推定されている [52-b]。

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05syoubu/suihyo06.html#01>

総人口から見ると 1.1%、成人人口を分母にすると約 1.4% いることになる。

つまり、調査対象となった関節リウマチ患者で、癌を持っていた人は一般人口に比べると、5 分の 1 から 6 分の 1 しかいない集団であった。

また、一般人口では、脳血管疾患を持った人が、癌患者とほぼ同数の 137 万人いると推定されている [52-c]。

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05syoubu/suihyo26.html#05>

しかし、今回のエタネルセプト全数調査対象者には脳血管疾患を合併した人は表示されていない（その他疾患もまた、その他に含まれているかもしれないが、いずれにしてもわずかであろう） [5]。

さらに、一般人口は、死亡間際の重症患者・末期患者もすべて含んだ人口であるが、エタネルセプトの対象者は、癌患者や脳卒中患者の少なさからも理解できるように、末期の患者は含んでいないと考えられる。

こうした、対象者の基本的な健康状態の比較性を抜きにしてもなお、SMR は 1.46 (95%信頼区間：1.15－1.84) と有意に高かったのである。

したがって、一般人口と比較するなら、エタネルセプト使用対象とならなかった癌や脳卒中を合併した関節リウマチ患者をはじめ、死期の迫った末期の関節リウマチ患者もすべて含んだ集団と比較しなければならない。

そうすると、死亡率はさらに高くなるはずである。

2) 中間報告以降の SMR は 1.78～2.01 と推定される

中間報告の SMR1.30 より最終報告の SMR1.46 が高いということは、中間報告以降の SMR は 1.46 より高かったことを意味している。

単純死亡率でみると、中間報告以降の死亡率は、中間報告の 1.55 倍であったので、SMR を中間報告の SMR1.30 倍の 1.55 倍とすると 2.01 となる。しかし、同様に全体の SMR との倍率 1.22 で推定すると 1.78 となる。したがって、中間以降の SMR は 1.78 と 2.01 の間にあると推定され、中間報告時の 1.30 に比較すると高い。

表 5－1 中間報告とそれ以降の死亡率、SMR の推定

		中間報告まで	中間報告以降	合計
a.	中間報告人数	7091	6386	13477
b.	最終報告人数	7099	6795	13894
c.	死亡(24 週以内)	29	43	72
d.	単純死亡率(%:24 週で)	0.41	0.63	0.52
e.	100人年あたり死亡率 ※	0.89	1.37	1.12
f.	中間報告に対する倍率	1.00	1.55	
g.	合計に対する倍率		1.22	1.00
h.	報告された SMR	1.30		1.46
i.	中間以降の	中間SMR×f	2.01	
j.	SMR推定値	合計 SMR×g.	1.78	

※：24 週を 52 週に換算

3) 死亡例 79 人の経過年数は全体よりむしろ短め

適正使用情報 vol17: http://www2.enbrel.jp/member/download/info_vol7.pdf [5] に、発売から 2007 年 11 月 30 日までに医薬品医療機器総合機構に報告した、エタネルセプトとの因果関係が否定できない 79 人の死亡症例（副作用死亡例）が一覧表として示されている。

この一覧表には、性、年齢（10 歳階級）、副作用名、発現までの期間、Stage、Class、罹病期間、合併症、既往歴、死因が記載されている。

7091 人の平均罹病期間は 9.83 年（SD=6.53 年）、79 人の平均罹病期間は（20 年以上を 20 年とした場合）8.76 年（SD=6.75 年）であった（ $p=0.16$ ）。有意の差はなく、死亡例は経過年数が多いために死亡したということはいえない結果であった。

したがって、このことから、自然経過では説明できない死亡の要因を想定する必要があり、最も考えられるのは薬剤である。

4) 死亡者は、期間内に有害事象・副作用が発現し、転帰が死亡の症例であり、それ以外の死亡がありうる

最終報告（抜粋）には、最終報告概要として、以下のように表にまとめられている。

2 最終報告の概要		
本調査の最終報告の概要を以下に示す。		
患者背景	平均年齢：58.1±13.1	男性：女性＝18.6%：81.4%
安全性：13,894例	有害事象	副作用
報告全体	4,336例 31.2%	3,714例 26.7%
重篤事象	857例 6.17%	636例 4.58%
死亡例数*	76例 0.55%	58例 0.42%
有効性：13,023例	有効率：EULAR Response Criteria	84.3%

*：観察期間内に有害事象・副作用が発現し、転帰が死亡の症例

死亡者数の説明として、欄外に、「観察期間内に有害事象・副作用が発現し、転帰が死亡の症例」と注記されている。

この点は注意が必要である。なぜならば、有害事象・副作用とされなかった死亡例や観察期間を超えての死亡例がありうるからである。すなわち、死亡例はこれ以外にもありうると思われるのである。

(4) 中間報告以降に有害事象・副作用は少なくなった、とはいえない

最終報告（抜粋）では、有害事象・副作用の発現状況について、「重篤な症例も含めて、中間報告時と比較して中間報告以降で発現率が低かった。また、重篤な副作用の発現頻度においても、同様の結果を示した。」としている。

4 安全性

本調査期間中に報告された有害事象・副作用の発現状況を以下に示す。

■ 有害事象・副作用の発現状況

	中間報告時		中間報告以降		調査全体	
	重篤	全体	重篤	全体	重篤	全体
対象症例数	7,099		6,795		13,894	
有害事象	542 (7.6%)	2,512 (35.4%)	315 (4.6%)	1,824 (26.8%)	857 (6.2%)	4,336 (31.2%)
副作用	408 (5.8%)	2,177 (30.7%)	228 (3.4%)	1,537 (22.6%)	636 (4.6%)	3,714 (26.7%)

■ 重要な副作用の発現頻度

	中間報告時 7,099	中間報告以降 6,795	調査全体 13,894
肺炎*	106 (1.49%)	68 (1.00%)	174 (1.25%)
結核	7 (0.10%)	3 (0.04%)	10 (0.07%)
結核疑い**	2 (0.04%)	0 (0.00%)	2 (0.01%)
ニューモシスチス肺炎	16 (0.23%)	9 (0.13%)	25 (0.18%)
間質性肺炎	47 (0.62%)	34 (0.50%)	81 (0.58%)

*：気管支肺炎、細菌性肺炎、肺炎、ブドウ球菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎、クラミジア性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、マイコプラズマ性肺炎

**：結核菌が検出されず、主治医の報告に従い結核疑い例とした

有害事象・副作用の発現状況では、重篤な症例も含めて、中間報告時と比較して中間報告以降で発現率が低かった。また、重要な副作用の発現頻度においても、同様の結果を示した。

しかしながら、前項でみたように、死亡率でみると、逆に著しく害が大きかったことが伺われる。したがって、上記表の、重篤な有害事象や重篤な害反応（副作用）、重要な副作用の発現頻度が中間報告以降に少なくなったということそのまま受け取ることはできない。

患者背景のうちメトトレキサート（MTX）の併用率は中間報告時（52.7%）より中間報告以降（59.2%）の方が高くなっていた。これは、中間報告以降の死亡率増加に影響した可能性がありうる。有害事象や害反応も当然増加していたはずである。

最終報告（抜粋）は、MTX併用群ではMTX非併用群と比較して、Good responseの割合が高かったとしているが、MTX併用例が増加したことは、死亡率増加の原因である可能性がありうるのではないか。この点についての慎重な考察が必要であるが、既存のデータからはこれ以上のことは不明である。

【6】エタネルセプトの効果に関する問題点

（1）初期関節リウマチへの効果について

エタネルセプト（10mg/回もしくは25mg/回）とMTXを第一選択薬剤として用いて比較したRCT[47]では、エタネルセプト25mg群の効果発現は早かったが、1年後にはMTX群との間に有意差はなくなっていた。2年後も、ACR50、ACR70で有意の差はなかった。

10mg群と25mg群の比較では、2か月までは10mg群と25mg群に全く差がなく、3か月目からは25mg群の改善度がよくなる傾向があった。10mg群は3か月から6か月で改善度は頭打ちになるが、25mg群は8か月まで改善が持続し、10か月～1年後には有意の差を認めた（図6-1）[47]。しかし、この臨床試験は、診断から1年程度の初期の関節リウマチ患者を対象として実施したものであり、日本における使用方法とは異なる。

図6-1 エタネルセプト使用者の平均ACR-N（%）経時変化とACR20達成者の割合（メトトレキサート群とエタネルセプト10mg、25mg群の比較、初期の関節リウマチ患者を対象）[47]

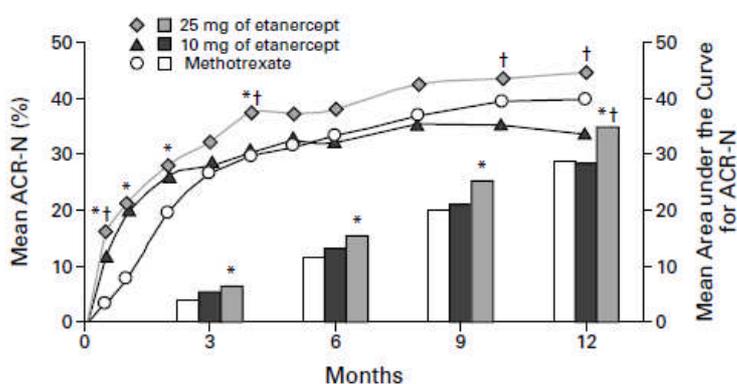


Figure 1. Mean Response of Patients with Rheumatoid Arthritis to Treatment with 10 mg of Etanercept, 25 mg of Etanercept, or Methotrexate, According to the Percent Improvement from Base Line as Measured by the American College of Rheumatology Criteria (ACR-N, Symbols) and by the Area under the Curve for ACR-N (Bars).

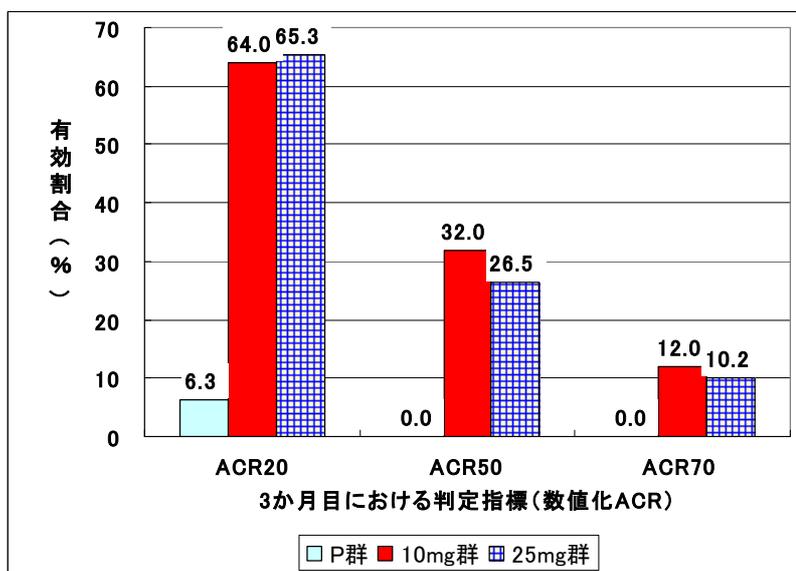
Asterisks indicate significant differences ($P < 0.05$) between the methotrexate group and the group assigned to receive 25 mg of etanercept, and daggers indicate significant differences ($P < 0.05$) between the two etanercept groups.

（2）日本では10mg群と25mgの効果は同じ

1) ランダム化比較試験における10mg群と25mgの効果

エタネルセプトの有効性を見る上で最も注目すべきであるのは、日本におけるブリッジング試験の結果である。3か月間の2用量群間比較試験が実施されたが、その効果に関して、10mg群と25mg群の間に用量反応関係が全くなかった[2, 53]（図3に[2, 53]のデータをまとめて示す）。

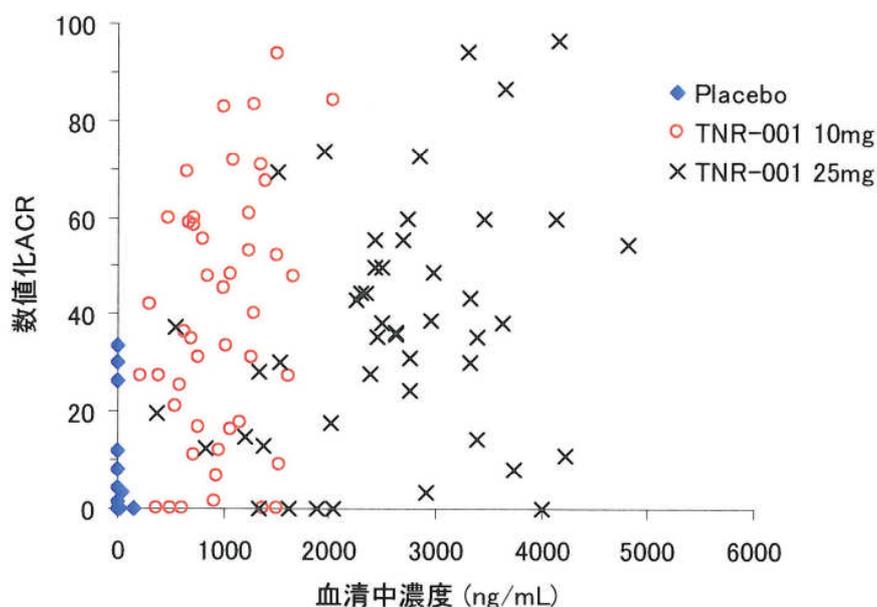
図6-2 エタネルセプトの用量別有効割合比較（ブリッジング試験3か月目）



文献[2, 53]のデータを用い、医薬ビジランス研究所で作図

図6-3は、エタネルセプトの血中濃度とリウマチ症状の改善割合（ACR）との関係（濃度-反応関係）を示したものである。横軸に血中濃度、縦軸にACRで見た反応の程度が%で、用量別に示されている[2, 53]。

図6-3 エタネルセプト国内 Bridging 試験（3か月間）の成績



文献[53] (p709)のまま引用、用量-反応関係も濃度-反応関係も認められない

この図をみれば、用量と血中濃度との関係は明瞭であるが、血中濃度と反応との

間には全く関連が認められない。また、10mg 使用者と 25mg 使用者の間にも差が全く認められない。つまり、用量-反応関係も濃度-反応関係も全く認められないのである（ただし、プラセボとエタネルセプト使用者の間には明瞭な差が認められる）

ここで、今一度、承認時点における4つの承認条件についてみておく。

1. 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。
2. 本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。
3. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。
4. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対しのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。

このうち、1)の条件は、2007. 04. 27 の薬食審医薬品第一部会審議を経て、解除された。

「本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するために、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施」する、ことが条件の一つになっている。このことは、上記のように、10mg 及び 25mg 投与時の症状改善率が、24 週間では全く異ならなかったことを受けての条件であろう。

2) 10mg と 25mg の差がないのは、作用機序からも当然

10mg と 25mg との間に効力にほとんど差がないことは、エタネルセプトの作用機序から考えても説明可能であり、害作用との関係でも重要である。

TNF が、生体にとって本来必要なレベル以上に過剰に存在するため関節の炎症が増悪しているのが RA の病態である。その RA の患者にとって、過剰に存在する TNF の解消に必要なエタネルセプトがあればよいということである。その量は、エタネルセプトを必要とする RA の患者にとって、多くの場合、25mg ではなく 10mg で十分であることを意味していよう。

必要量を超えたエタネルセプトは、効果を増さないだけでなく、感染や腫瘍免疫に必要な TNF- α まで抑制し、害を生じることになる。

そして、RA 患者の TNF 過剰状態の解消に必要なエタネルセプトは、多くの人では 1 回 10mg で十分ということの意味しており、それ以下でもよい人もおそらくいるのではないかと思われる。

過剰なエタネルセプトは、効果が増すことなく、**図 2-1** に示されたように、害のみを生じることになるため、有効必要最小限の原則に照らし合わせて、現在の 25mg 製剤は多くの人には過量であり、10mg 製剤ないしは 5mg 製剤が必要であろう。

【7】エタネルセプトと抗 TNF- α 抗体、抗 IL-6 抗体との効果の比較

表 7-1 に ACR20、ACR50、ACR70 を達成できた人の割合を、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、それにトシリズマブについて示した（それぞれの審査報告書および新薬承認情報集[2, 53-56]より）。

同時実施試験ではなく、観察期間もやや異なるため、直接比較は不可能である。インフリキシマブではメトトレキサートが併用されているため、プラセボ群の改善割合そのものが、アダリムマブやエタネルセプトに比較して高い。そこで、それぞれの薬剤の低用量群、高用量群別に、NNT（プラセボ群との差の逆数）を求めて比較したものが、表 7-1 である。プラセボ群あるいは併用薬剤の影響を除いた薬剤による改善を相互に比較するにはこの NNT の方が適切と思われる。

表 7-1 TNF 阻害剤、抗 IL-6 抗体の ACR%別改善者の割合 (%) と NNT

		インフリキシマブ			アダリムマブ			エタネルセプト			トシリズマブ		
MTX 併用		MTX 併用あり			なし			なし			なし		
経過観察期間		14 週(0、2、614 週)			24 週(隔週)			12 週(週 2 回)			12 週(0、4、8 週)		
用量		プラセボ	3mg/kg	10mg/kg	プラセボ	40mg	80mg	プラセボ	10mg	25mg	プラセボ	3mg/kg	10mg/kg
対象例数		47	49	51	87	91	87	48	50	49	53	54	55
A. 改善者の割合 (%)	ACR20	23.4	61.2	52.9	13.8	44.0	50.6	6.3	64.0	65.3	11.3	57.4	76.2
	ACR50	8.5	30.6	35.3	5.7	24.2	32.2	0.0	32.0	26.5	1.9	25.9	40.0
	ACR70	—	—	—	1.1	12.1	14.9	0.0	12.0	10.2	0	20.4	16.4
B. NNT	ACR20	—	2.6	3.4	—	3.3	2.7	—	1.7	1.7	—	2.2	1.5
	ACR50	—	4.5	3.7	—	5.4	3.8	—	3.1	3.8	—	4.2	2.6
	ACR70	—	—	—	—	9.1	7.3	—	8.3	8.8	—	4.9	6.1

ACR70 の NNT 8.3 や 8.8 はエタネルセプトの重大な有害事象や感染イベントノ NNH 8 と同じレベルである。すなわち、70%の改善度をエタネルセプト 25mg で得ようとする、必ず、だれかに、感染など重大な害反応が起きるということを意味している。

通常、主エンドポイントは ACR20 とされている。そこで ACR20 でみると NNT は、エタネルセプトの両群（低用量、高用量とも）は 1.7 であった。この NNT 値は、インフリキシマブの両群（低用量 2.6、高用量 3.4）、アダリムマブの両群（低用量 3.3、高用量 2.7）アダリムマブの高用量より優れる傾向がある。また、ACR50 でみても、エタネルセプトの低用量群（NNT3.1）は、インフリキシマブの低用量群（NNT4.5）やアダリムマブ低用量群（NNT5.4）および、それぞれの高用量群（NNT3.7、3.8）と比較しても優れる傾向がある。

トシリズマブとエタネルセプトの比較では、ACR20、ACR50 のいずれで比較しても大きな差はない。害については、不明の点が多いため、害/益比全体として、エ

タネルセプト低用量より優れるかどうかは、判定保留である（詳細な検討結果は別の機会に報告したい）。

【8】 その他関節リウマチに用いられる高リスク療法

（1） 免疫抑制剤に対するエタネルセプトとインフリキシマブの位置づけの違い

エタネルセプトの適応症（効能・効果）は、添付文書上、「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」であり、効能又は効果に関連する使用上の注意で、「過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。」とされている。この記載は、インフリキシマブの添付文書の記載と基本的には変わらない（インフリキシマブの効能・効果：「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」、効能又は効果に関連する使用上の注意：「過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。」

ところが、日本リウマチ学会リウマチ性疾患治療薬検討委員会による「関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害療法ガイドライン（改訂版）」（2008.2.1）[41]では、TNF 阻害療法の対象患者は、「既存の抗リウマチ薬(DMARD)通常量を3か月以上継続して使用してもコントロール不良の RA 患者」とし、「既存の抗リウマチ薬(DMARD)」を、エタネルセプトと、インフリキシマブで区別している。

インフリキシマブの場合は、既存の抗リウマチ薬(DMARD)通常量とは「メトトレキサート 6～8mg/週を指す」が、エタネルセプトの場合の既存の治療とは、「本邦で推奨度 A の抗リウマチ薬である、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、レフルノミドと、2005 年以降承認されたタクロリムスを指す。」とされている。このように、エタネルセプトの使用の前には、メトトレキサートだけでなく、レフルノミドやタクロリムスなどの強力な免疫抑制剤が使用されることになるが、これらの安全性はいかなるものであるかに触れておく必要がある。

（2） タクロリムスの発癌性と炎症誘発性

1) 発癌性

タクロリムスは、もともとシクロスポリン同様、臓器移植に際して拒絶反応を抑制する目的で開発された免疫抑制剤である。しかしながら、2001 年に成人のアトピー皮膚炎に対して外用剤（商品名プロトピック軟膏）の形での使用が承認され、2003 年には小児に対しても使用が承認された。

筆者らは、入手できた成人用プロトピック軟膏の承認の際の癌原性試験データ [57] を詳細に解析し、小児への承認審査に際して、発癌の危険性を指摘し [30, 58]、

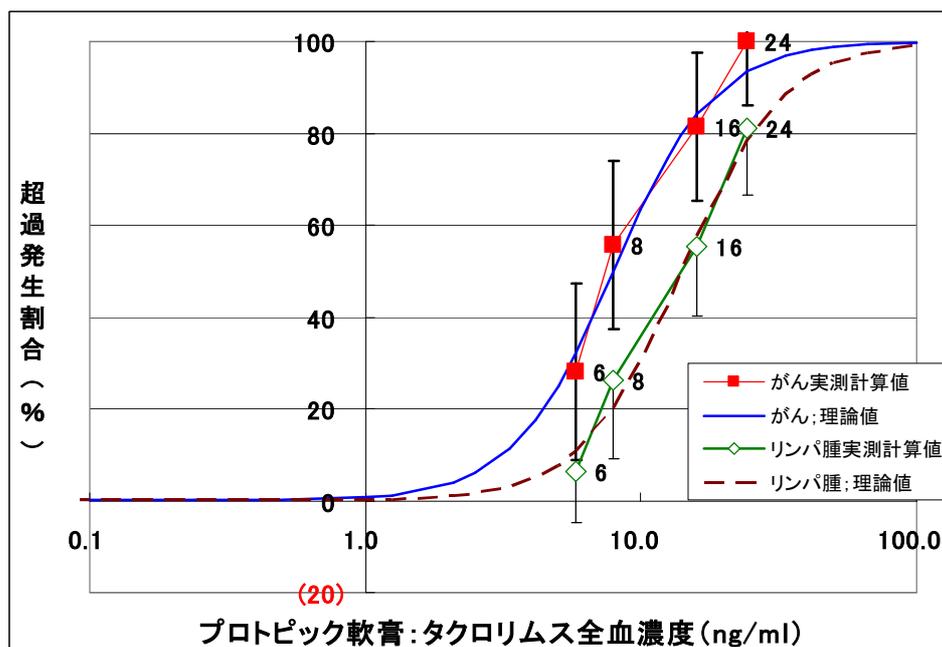
厚生労働省や米国 FDA に対して意見書を提出した[59, 60]。

マウス皮膚に2年間塗布した発癌実験で、血中濃度(6~24ng/ml)と癌発症割合に明瞭な用量-反応関係が認められた[58]。癌発症割合を超過癌発症割合で現すと、全部位の癌では28%~100%発症、悪性リンパ腫では6%~81%発症である(図8-1)[58]。

そのことも考慮され、アトピー皮膚炎に対してタクロリムス軟膏処方の際には、警告欄に「リンパ腫の増加が認められている」「リンパ腫、皮膚癌」の報告などの情報について「患者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること」と記載されている。FDAでも2005年に発癌に関して警告をした。

臓器移植に用いられた場合、悪性リンパ腫が5年程度の観察で小児に10~20%生じることが報告されている。成人でも5年で1~5%、13年で15%(シクロスポリン)の報告があることから、小児に20年使用すれば30~50%にもなりうるものが推測される[58]。

図8-1 タクロリムス血中濃度と超過癌、悪性リンパ腫発生割合との関係
(マウス2年間癌原性試験; 対照: 基剤群)



*a: 6、16ng/ml はオス、8、24ng/ml はメスの平均血中濃度。縦線の範囲は、過剰発生割合 (%) ± 1.96 S E

*b: 超過発生割合 = $(P_a - P_c) / (1 - P_c)$ で求めた (P_a = タクロリムス群発症割合、 P_c = 対照群発症割合)

*c: 理論値はロジスティック曲線を目視で求めた。全部位の癌には、 $P = 1 / (1 + e^{-5.5 \times (\log C - 0.90)})$ を、リンパ腫には $P = 1 / (1 + e^{-5.5 \times (\log C - 1.15)})$ を当てはめた。

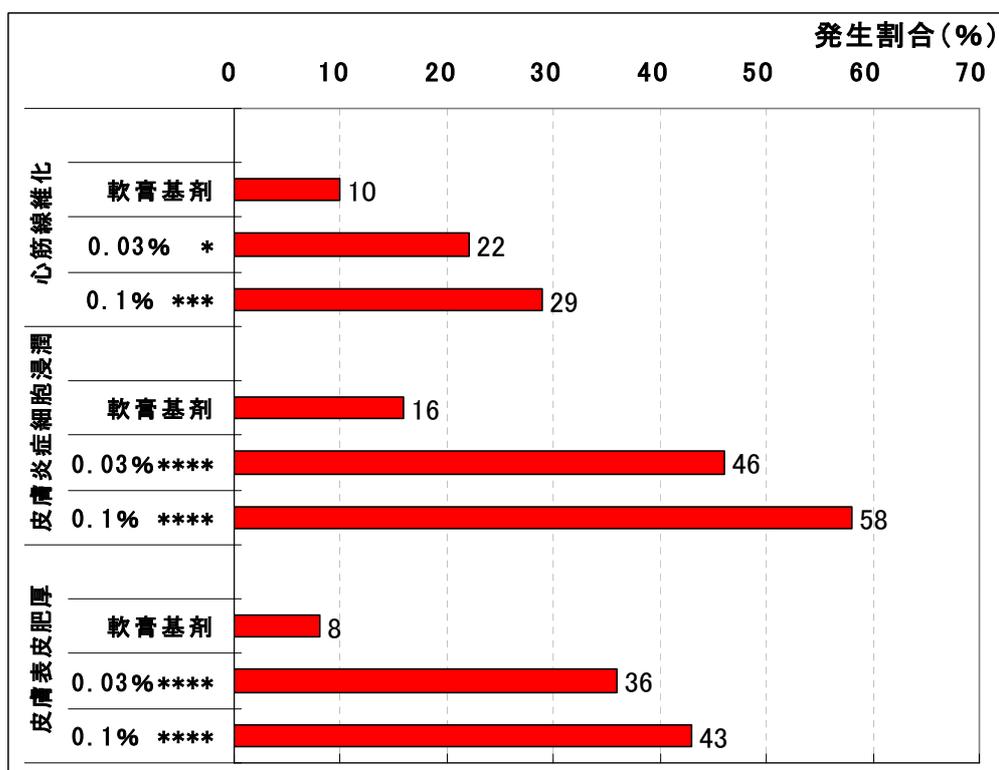
タクロリムス 3mg を関節リウマチ患者に経口使用した場合の最高血中濃度 (Cmax) の平均は 19.64±6.32ng/mL (平均値±SD、海外 n=12) あるいは、19.0±11.4ng/mL (日本 n=3) であり、AUC₀₋₂₄ は 192.88±86.42ng・h/mL (海外)、165.9±142.6ng・h/mL (日本) であった。トラフ値は示されていない。AUC/24 で平均血中濃度を推定すると、7~8ng/mL である。

反復使用時の定常状態における血中濃度は示されていないが、消失半減期は 2 相性で、β相の半減期は約 35 時間である。半減期 35 時間の薬剤を 24 時間間隔で服用すると、蓄積係数は 2.6 と計算できるので、反復使用により、平均濃度は 18~21ng/mL となる可能性がある。個人差を考慮すると、平均濃度が 30~40ng/mL に達する人もありうることになる。

したがって、外用時とは比較にはならない高い血中濃度となり、発癌リスクの増大は不可避である。

プロトピック軟膏では、関節リウマチに用いる濃度よりはるかに低濃度でも発癌の危険がありうることを添付文書では警告している。しかしながら、関節リウマチへの使用に際しては臓器移植の際と同濃度のレベルでありながら、現在の添付文書にはこのことに関する警告はない。

図 8-2 皮膚炎等発生割合 (%) プロトピック濃度別比較 (雄雌合計)



軟膏基剤対照群と比較して * : p<0.05 *** : p<0.001 **** : p<<0.001

また、0.1%群には血栓症と細菌性心内膜炎がそれぞれ4%に生じた。

(FDA 資料[31]より、医薬ビジランス研究所で解析、作成[30])

2) 炎症誘発性

マウスに対する皮膚塗布発癌性試験で、タクロリムスを塗布したマウスの皮膚は、対照群に比較して皮膚炎症細胞浸潤と皮膚(表皮)の肥厚が用量依存的に有意に増加した(図 8-2) [30, 31]。難治化した皮膚炎にタクロリムスを用いて当初は皮膚炎が治まっても、長期持続使用で、マウスのように皮膚炎が強くなる可能性が十分にありうる。

タクロリムスの類似免疫抑制剤であるシロリムスや抗癌剤パクリタキセルなどの薬物を塗布した薬剤溶出ステントで、6 か月まではベアメタルステントよりイベント発症リスクが少なく 6 か月以降に逆転する現象[28, 29]は、短期間では血管内皮の炎症が抑えられるが、長期間使用で逆に炎症が強くなるためと考えられる。

関節リウマチの治療に強力な免疫抑制剤を使用した場合にも、短期使用では炎症が改善するが長期使用で逆に炎症を増悪する可能性があるのは、これらの事実からである。

(3) レフルノミドと間質性肺炎

間質性肺炎の高頻度発症を受け、日本ではレフルノミドの市販後調査が行われているが、以下のような問題点がある[61-63]。

- a) 間質性肺炎の発症割合計算に必須のデータ(分母データ: 月別処方開始件数など)が公表されていない。
- b) 既存データから Loading の危険性が示唆される。添付文書上の標準法である Loading の中止を含め見直しすべきである。
- c) 20 人に 1 人は消失半減期が 2 か月に及ぶため、血中濃度が定常状態に達するのに 10 か月以上要しうる。また、個体差が大きいいため、レフルノミドは安全性に重大な問題があると考えられる。

排泄が極めて遅く、20 人に 1 人は消失半減期(血液中の濃度が半分になるのに要する時間)が 2 か月にも及ぶため、そのような人では 1 年近くかけて血液中の濃度が上昇し、強い毒性を発揮することになる。一旦毒性が出現すると、解毒剤を用いても限界がある。

(4) ステロイドパルス療法: 短期に効果があっても長期の害は大きい

コルチコステロイド(CS) 剤については、感染だけでなく、消化管障害、糖尿病、高血圧、筋力低下、多種多様な精神障害が出現しうる。さらには、心筋梗塞や大腿骨頭壊死など、遅発性の害もありうる。したがって、数か月間使用までの評価では、プラセボ(PL) 対照の RCT が実施されても、害と利益の真のバランス(害/益比)を知ることはできない。また大腿骨頭壊死の診断は、自覚症状がない早期から磁気共鳴画像(MRI) でとらえられるが、そうした適切な方法で診断されていないと

評価結果の信頼性は保てない。

CS が短期的には劇的効果を示しても、長期使用で害が大きくなるために、リウマチ性疾患の治療への使用は制限されてきた[13]。ところが、1980年代以降、メチルプレドニゾロン (MP) による高用量～低用量のCSパルス療法(静注あるいは経口)、デポ剤の筋注を用いた方法(本来のパルス療法とは概念が異なるが)のRCTが実施され、CS療法が盛んになってきているように見受けられる。

そこで、PubMedを次のように検索した。”methylprednisolone pulse AND (ra OR rheumatoid arthritis)”をRCTでlimitsすると19件検出し、meta-analysisでlimitsすると該当文献はなかった。

RCTはいずれも規模が小さく(各群10人～50人未満)、大部分のRCTは追跡期間が6週間からせいぜい6か月であり、2～3か月までは症状改善効果を見ているが、6か月以上では有意の差が出なくなる傾向が認められた。また、プラセボ(PL)対照RCTもあるが、PL対照でない単なる用量群間比較のRCTも少なくない。重症例に対してMPを用いた高用量CSパルス療法のRCTは実施されていなかった。

2年間追跡したRCTは1件だけあった[64]。このRCTは、疾患修飾性抗リウマチ剤(DMARDs)に対して無効になった例91人をランダム割付し、デポ型MP120mgを1か月1回24か月間筋注した48人と、PLを同様に筋注した43人で比較したものである。

2年後のerosive damageはPL群よりMP群で有意に低下していたが、CS関連害反応(圧迫骨折、糖尿病、心筋梗塞)がPL群2人に対してMP群で16人いた。オッズ比は10.25(95%信頼区間(CI):2.02-69.81)であった(p=0.0006)。このため、この著者は、DMARDsが無効であっても、メチルプレドニゾロンを用いたパルス療法は用いるべきでないとした。

【9】エタネルセプトの害／益比の総合的考察(まとめ)

1) 全般的位置づけ: エタネルセプトは、2002年に日本に導入されたインフリキシマブに引き続き、2005年日本に導入された。同時期にメトトレキサート以外の細胞毒系の免疫抑制剤であるレフルノミドやタクロリムスなども導入された。TNF阻害剤等抗サイトカイン剤など新たな抗リウマチ剤導入の前後で、慢性関節リウマチ(RA)に対する医療は大きな変貌を遂げている。

病名自体、「慢性関節リウマチ」から「関節リウマチ」と変化した。治療法の基本が、非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)による対症療法と従来型DMARDs(免疫抑制剤以外)を主体としたものから、骨・関節破壊を防止～阻止のためとして、免疫抑制剤および抗サイトカイン剤が開発・導入され薬物療法の中核をなすにいたった。その結果、「RAの経過・予後は一変したといっても過言ではない。」とまでいわれる状況となってきている。エタネルセプトの害／益比については、こうした変化の中でとらえる必要がある

2) 免疫抑制剤および抗サイトカイン剤の長期効果に関する根拠の低さ：骨・関節破壊の確認はせいぜい1年間程度の経過の確認でしかなく、それ以降の危険/益比の見極めは十分になされているとはいえない。

3) エタネルセプトの効果の問題点：エタネルセプトの日本におけるブリッジング試験では、プラセボと比較して10mgと25mgが使用されたが、用量-反応関係も、濃度-反応関係も認められなかった。つまり10mgと25mgに有効性に差を認めなかった。

4) 害の確実性：抗TNF- α 抗体（インフリキシマブおよびアダリムマブ）のランダム化比較試験のメタ解析では悪性腫瘍の発症はプラセボ群に対してオッズ比3.29

(CI : 1.19-9.08、 $p=0.02$)、単純合計によるNNHは143であった。また、重篤な感染症発症のオッズ比は2.01 (CI : 1.31-3.09、 $p=0.002$)、NNHは53であった。

エタネルセプトについては、プラセボ群およびメトトレキサート群を対照としたランダム化比較試験のメタ解析で、対照群に対するオッズ比が、**重篤な有害事象AE**は3.12、**感染イベント**1.69 (いずれも $p<0.0001$)、NNHが9および8であった。**医学的に重要なイベント**は、オッズ比2.43 ($p<0.0001$)、NNHは35であった。悪性腫瘍に関しては、併合Petoオッズ比は1.74 (95%CI : 0.76-3.98)であり、有意ではなかったが、抗TNF- α 抗体では有意であったことから、関連を考慮する必要がある。**敗血症**に対して使用したプラセボ対照ランダム化比較試験で、用量と死亡割合(%)との間には有意な用量-反応関係が認められた (p for trend=0.016)。10mg相当群の死亡率はプラセボ群と差がなかったが、25mg相当以上群で高く、死亡のNNHは25mg相当以上群で6、あるいは4であった。すなわち、重大な感染リスクがあれば、死亡の危険が高まることを意味している。

5) エタネルセプトの全数調査について：エンブレルの全数調査結果の最終報告書(抜粋)では、「日本人の一般人における死亡率と比較したSMR値は1.46で、関節リウマチ患者の死亡リスクは一般人の1.5から2倍と報告されていることを考慮すると、エンブレル投与に関連して死亡リスクが高まっているとは考え難かった。」としているが、対象者は、一般人口に比較して、癌患者は5~6分の1、成人人口の1.3%が罹患している脳卒中患者はほとんど含まれず、さらに、一般人口には含まれている重病人、末期患者も対象者には含まれていない。癌患者は、半年以内に発症しても24週以内に死亡する患者は極めて少ないはずである。日本における最新のRA患者のSMRは1.6であった。これらの点を考慮した場合、SMR値が1.46(中間報告以降のSMRは1.8~2.0と推定される)は、きわめて高いといわざるをえない。

6) 抗TNF- α 抗体、抗IL-6抗体との比較：インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、トシリズマブの申請資料概要からACR20などの達成割合をプラセボ群と比較して求めたNNTで比較検討したところ、エタネルセプト10mgは、他剤の常用量と同等程度以上の効果が認められている。

7) その他の高リスク療法：エタネルセプトの使用前に用いることとされている免

疫抑制剤である DMARDs として、タクロリムスおよびレフルノミドは、短期使用では炎症反応を軽減するが長期使用で炎症をむしろ増悪させる可能性があり、タクロリムスは発癌の危険が特に強く、レフルノミドは間質性肺炎の危険が大きい。したがって、用いるべきでない。また、しばしば適応外で用いられているステロイドパルス療法についても、害が大きく用いるべきでない。

8) エタネルセプトに関する総合的考察：エタネルセプトは、非ステロイド抗炎症剤や免疫抑制剤以外の DMARDs、あるいはメトトレキサートでコントロール不十分で進行の著しい慢性関節リウマチ患者に対して効果があるといえる。

しかし、エタネルセプトに一定の効果があるとしても、10mg と 25mg に有効性に差を認めなかったことや、敗血症性ショックに用いた場合に 10mg 相当量と 25mg 相当量で死亡率に顕著な差が認められた事実、関節リウマチに用いた場合の感染イベント (NNH 8) や医学的に重要なイベント (NNH35) の有意な増加、悪性腫瘍の発症増加傾向がある点には十分な注意が必要である。

つまり、25mg は 10mg と比較して効力に差はないが、害反応、特に感染症や発癌の可能性が大きくなることについては重大に受け止めなければならない。

それにもかかわらず、害の大きい 25mg が日本において常用量として採用され、実際に医療現場で用いられている。エタネルセプトで多数の死亡例が報告されていることに関して、高用量しか採用されていないことは、無関係ではあるまい。

エタネルセプトが必要な患者は確かにいると思われるが、その場合でも 10mg あるいはさらに低用量でも治療可能な人が高用量のエタネルセプトのために不要な危険に曝されていると考えられ、極めて問題が大きい。しかも、リウマチ専門医がこの問題点をほとんど指摘していないことも、憂慮すべきである。

総合的に考察すると、エタネルセプトが適応となりうる日本の患者の大部分にとって、当初は 10mg で十分であり、効果が乏しい人の一部に、15mg～25mg に増量して反応する人がいるかもしれない。おそらくは、その場合にのみ 15～25mg に増量すべきものと考えられる。

エタネルセプトの作用機序から考えてもこれは説明可能である。TNF が本来必要以上の (過剰な) 状態にある RA に対しては、その TNF 過剰の解消に必要なエタネルセプトを少量用いるだけで十分であり、それを超えたエタネルセプトは、効果が増さないだけでなく、感染や腫瘍免疫に必要な TNF- α まで抑制し害を生じることになる。そして、この TNF 過剰の解消に必要なエタネルセプトは、多くの人では 1 回 10mg で十分であり、それ以下でもよい人もいることを意味している。

過剰なエタネルセプトでは、効果が増すことなく、害のみが増加することになるため、有効必要最小限の原則に照らし合わせると、現在の 25mg 製剤は多くの人には過量であり、10mg 製剤ないしは 5mg 製剤が必要であろう。

【参考文献】

【はじめに】

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、新薬の承認に関する情報、平成 17 年 1 月承認分(部会審議品目)
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、エンブレル皮下注用25mg 審査報告書 (2004.11.5)
 - a) http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g050102/53039601_21700AMY00005_A100_2.pdf
 - b) http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g050102/53039601_21700AMY00005_A101_1.pdf
 - c) http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g050102/53039601_21700AMY00005_A102_1.pdf
 - d) http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g050102/53039600_21700AMY00005_A103_1.pdf
- 3) ワイス株式会社・武田薬品工業株式会社、医療関係の方へ、全例調査登録終了のおしらせ
http://www2.enbrel.jp/member/report/guide.html#interim_report
- 4) 07/04/27 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会 平成 19 年 4 月 27 日議事録
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/txt/s0427-3.txt>
- 5) ワイス株式会社・武田薬品工業株式会社、エンブレル適正使用情報、Vol 7 (2007 年 12 月)
http://www2.enbrel.jp/member/download/info_vol7.pdf
- 6) a) [リウマチ治療薬で 79 人死亡 05 年 3 月以降\(2007/12/6 16:23\)](#) 朝日新聞 (8 より引用)
b) 関節リウマチ治療薬「エンブレル」投与で 79 人死亡 産経ニュース 2007.12.6
<http://sankei.jp.msn.com/affairs/disaster/071206/dst0712062313011-n1.htm>
- 7) [関節リウマチ薬使用患者、副作用の可能性ある死者 16 人\(2007/12/6 19:20\)](#) 読売新聞 (8 より引用)
- 8) RA CITY http://ra_city.at.infoseek.co.jp/topics.htm
- 9) d-inf リウマチ薬使用で死亡 16 人が副作用の可能性(読売新聞引用)
<http://hello.ap.teacup.com/d-inf/1319.html> 2007/12/7
- 10) 日本リウマチ学会理事長 小池隆夫、「エンブレルによる死亡報道に関する日本リウマチ学会の見解」<http://www.ryumachi-jp.com/info/071220.html>
- 11) 浜六郎、新薬の臨床試験(clinical trial)に関する反省ー内科医からみたりウマチ性疾患の診断・治療上の問題点、in 七川歆次監修、リウマチ病セミナーXIX (第 19 回中之島リウマチセミナー (2007.12.9) 記録集、p215-223、2008、永井書店
- 12) 浜六郎、難治性の関節リウマチに対する新薬の問題点、T I P 「正しい治療と薬の情報」
2008: 126(12):125-130

【1】慢性関節リウマチ/関節リウマチとその治療法について

- 13) 原著 MERCK&CO. INC. Rathway NJ ら編集, The MERCK MANUAL 16th ed. 日本語訳: 福島雅典総編集, メルクマニュアル第 16 版 (日本語版, 第 1 版), メディカル・ブックサービス, 1994 年
- 14) 原著 Edward GA ら編集, Manual of Medical Therapeutics 28th edition. 日本語訳: 高久文麿, 和田功監訳, ワシントン・マニュアル 第 7 版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1996

- 15) 日野原重明, 阿部正和監修, 今日の治療指針 1994 年版, 医学書院, 1994 年 3 月
- 16) 多賀須幸男, 尾形悦郎総編集, 今日の治療指針 1999 年版, 医学書院, 1999 年 1 月
- 17) 多賀須幸男, 尾形悦郎総編集, 今日の治療指針 2002 年版, 医学書院, 2002 年 1 月
- 18) 石原義怨ら編「リウマチテキスト」南江堂, 1992 年
- 19) 浜六郎, 薬害はなぜなくなるか, 日本評論社, 1996 年 (p300)
- 20) 福田孝昭。「関節リウマチの診療マニュアル (改訂版)」「診断のマニュアルとEBM に基づく治療ガイドライン」厚生労働省研究班 まとめ <http://www.hakatarana.net/images/no6/6-5.pdf>
- 21) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines.
[Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update.](#) Arthritis Rheum. 2002 ;46(2):328-46.
- 22) 江口勝美, リウマチ e ネット, ガイドライン・診断基準集,
http://www.riumachi.jp/doctor/doc3/kijun/html/kijun_1_2.html
- 23) 特集／関節リウマチの新しい治療指針, 整形外科, 2008 ; 59 卷 (7 月増刊号)
- 24)
- a) 「整形外科」編集委員会, 特集／関節リウマチの新しい治療指針 編集にあたって, 整形外科, 2008 ; 59 : 829-830.
- b) 石黒直樹, 薬物療法の基本原則と効果判定法, 整形外科, 2008 ; 59 : 870-875.
- 25) 山口徹ら総編集, 今日の治療指針 2008 年版, 医学書院, 2008 年 1 月
- 26) 文献 21) で引用された文献の PubMed アブストラクト
- [26-62] [Smolen JS](#), [Kalden JR](#), [Scott DL](#), [Rozman B](#), [Kvien TK](#), [Larsen A](#), [Loew-Friedrich I](#), [Oed C](#), [Rosenburg R](#) 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](#). 1999 Jan 23;353(9149):259-66.
- [26-63] Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. [Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis.](#) [Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group.](#) Arthritis Rheum. 2000 Mar;43(3):495-505. Erratum in: Arthritis Rheum 2000 Jun;43(6):1345.
- [26-74] Drosos AA, Tsifetaki N, Tsiakou EK, Timpanidou M, Tsampoulas C, Tatsis CK, Kotoulas K, Moutsopoulos HM. [Influence of methotrexate on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a sixty-month prospective study.](#) Clin Exp Rheumatol. 1997 May-Jun;15(3):263-7.
- [26-75] Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I. [Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate.](#)

- [Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group](#). Arch Intern Med. 1999;159(21):2542-50.
- [26-93] [Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group](#). 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; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med. 2000 Nov 30;343(22):1594-602.
- [26-96] [A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis](#). Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. N Engl J Med. 2000 Nov 30;343(22):1586-93. Erratum in: N Engl J Med 2001 Jan 18;344(3):240. N Engl J Med 2001 Jan 4;344(1):76.
- [26-120] [Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment](#). Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, Marks C, Wortmann R. Arthritis Rheum. 1995 Dec;38(12):1799-806
- [26-147] [Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial](#). Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJ Jr, Berger RG, Box JH, Fiechtner JJ, Fudman EJ, Hudson NP, Marks CR, et al. Arthritis Rheum. 1992 Aug;35(8):849-56
- 27) Sander O, Herborn G, Bock E, Rau R. [Prospective six year follow up of patients withdrawn from a randomised study comparing parenteral gold salt and methotrexate](#). Ann Rheum Dis. 1999 May;58(5):281-7.
- 28) 薬害オンブズパーソン会議, 薬物溶出ステントの一般臨床使用の停止を求める要望書 (2007年8月9日) <http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=581>(記事)
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/070809sudentoyoubousho.pdf>(要望書)
- 29) Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. [Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden](#). N Engl J Med. 2007 Mar 8;356(10):1009-19. Epub 2007 Feb 12.
- 30) 島津恒敏, 浜六郎, プロトピック軟膏(タクロリムス水和物)は危険—小児予定濃度(0.03%)でも悪性腫瘍が3倍増, T I P 「正しい治療と薬の情報」2003 : 18(6) : 65-73.
<http://npojip.org/sokuho/030612.html>
- 31) U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Protopic (tacrolimus) Ointment. Approval package: Pharmacology Review(s) Part 1:

http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/50777_Protopic_Pharmr_P1.pdf

- 32) 医中誌Webを「関節リウマチ OR 慢性関節リウマチ OR リウマチ様関節炎」AND「予後」AND「死亡率」で検索した結果
- 33) 清水由紀子, リウマチ様関節炎患者の追跡調査(死亡率) —広島・長崎—, 日本公衆衛生雑誌, 1985; 32(10)付録1: 310.
- 34) PubMedを“rheumatoid arthritis japanese mortality”で検索した結果
- 35) Hakoda M, Oiwa H, Kasagi F, Masunari N, Yamada M, Suzuki G, Fujiwara S.
[Mortality of rheumatoid arthritis in Japan: a longitudinal cohort study.](#) *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct;64(10):1451-5. Epub 2005 May 5.
- 36) Shinomiya F, Mima N, Nanba K, et al. [Life expectancies of Japanese patients with rheumatoid arthritis: a review of deaths over a 20-year period.](#) *Mod Rheumatol.* 2008;18(2):165-9. Epub 2008 Mar 4.
- 37) Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (4) : 481-494.
- 38) Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women : results from the Iowa Women’s Health Study. *Ann Rheum Dis.* 2002 ; 61 (11) : 994-999.

【2】対象疾患の重症度とハイリスク療法の害/益比の考え方

- 39) ワイス株式会社・武田薬品工業株式会社, エンブレル適正使用情報, 速報版(日付不明)
—全数調査最終報告抜粋—http://www2.enbrel.jp/member/download/info_extra.pdf
- 40) [The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial \(CAST\) Investigators.](#) [Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction.](#) *N Engl J Med.* 1989 : 321(6):406-12.
- 41) 日本リウマチ学会リウマチ性疾患治療薬検討委員会は、関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害療法施行ガイドライン(改訂版)(2008年2月1日)
<http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline.pdf>

【3】TNF阻害剤について

- 42) Wong M, Ziring D, Korin Y et al [TNF-alpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions.](#) *Clin Immunol.* 2008; 126(2):121-36
- 43) 田中良哉, 生物学的製剤の選択法と副作用, 整形外科, 2008; 59 : 895-902.

【4】TNF阻害剤による害

- 44) [Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al.](#) Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: JAMA. 2006;295:2275-85.

- 45) [Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH et al.](#) Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 379-84.
- 46) [Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM et al.](#) Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1996;334: 1697-702.
- 47) [Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al.](#) A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1586-93.
- 48) Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et.al [Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety.](#) *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:52
- 49) Combe B et al. [Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison.](#) *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(10):1357-62.
- 50) Weisman MH et al. [Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo-controlled study.](#) *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1122-5.

【5】エタネルセプト全数調査について

- 51)丹後俊郎著、医学への統計学、朝倉書店、1993年
- 52)a)厚生労働省、厚生労働統計一覧、2.保健衛生 患者調査
a1 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-17.html> 患者調査表紙
a2 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05syoubyo/yogo.html> (用語解説等)
- b)平成17年患者調査(傷病分類編)(S59～H17の傷病別年次推移) 悪性新生物(癌)
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05syoubyo/suihyo06.html#01>
- c)同、脳卒中
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05syoubyo/suihyo26.html#05>

【6】エタネルセプトの効果に関する問題点

- 53)エタネルセプト 承認申請概要
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g050102/index.html?submit=%C9%BD%BC%A8>

【7】エタネルセプトと抗TNF- α 抗体、抗IL-6抗体との効果の比較

- 54) a)インフリキシマブ審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030701/40031500_21400AMY00013_Q100_1.pdf
b)同、新薬承認情報集
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030701/index.html?submit=%C9%BD%BC%A8>
- 55) a)アダリムマブ審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080405/10015900_22000AMX01598_A100_1.pdf
b)同、新薬承認情報集：<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080405/index.html>
- 56) a)トシリズマブ審査報告書

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080402/450045000_21900AMX01337_A100_1.pdf

b) 同、新薬承認情報集

<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080402/index.html>

【8】エタネルセプトの害／益比の総合的考察

【9】その他関節リウマチに用いられる高リスク療法

57) 藤沢薬品（現アステラス）、プロトピック軟膏0.1%の概要（輸入承認申請書添付資料概要）『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版No29

<http://npojip.org/sokuho/sokuho-29/030803-mat-7.html> でも読むことができる。

58) 浜六郎，島津恒敏、小児用プロトピック（タクロリムス水和物）軟膏－濃度・発癌関係が明瞭（動物実験），TIP「正しい治療と薬の情報」2003；18(7)：86-90.

(57-b <http://npojip.org/sokuho/030809.html> でも読むことができる)

59) 医薬ビジランスセンター（薬のチェック），医薬品・治療研究会，プロトピック（タクロリムス水和物）0.03%軟膏の不承認を求める要望書，同2003；18：90-91.

(58-b <http://www.npojip.org/sokuho/p20-yobo-yaku.htm> でも読むことができる)

60) FDA, Pediatric Advisory Committee, Feb15, 2005 Letter by Dr. Rokuro Hama, MD

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/05/slides/2005-4089s2.htm>

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/05/slides/2005-4089OPH2_09_Rokuro%20Hama%20letter.pdf(letter)

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/05/slides/2005-4089OPH2_10_Rokuro%20Hama%20slides.ppt#317,2, (スライド)

61) 薬害オンブズパーソン会議、アラバ（レフルノミド）の一般臨床使用の停止と安全性にかかわる情報に全面公開を求める要望書（2004年8月3日）

<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/araba%20o%202004.8.3.pdf>

62) 薬害オンブズパーソン会議、アラバ（レフルノミド）要望書回答に対する意見書

(2005年5月20日) <http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/050520arabaikensho.pdf>

63) 「『「アラバ要望回答書」に対する意見書』について」に対する反論と再度の要望

(2007年4月20日) <http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/070420arabayoubousho.pdf>

64) Choy EH et al; Intramuscular Methylprednisolone Study Group. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2005 64:1288-93.