

する場合は、患者にそのリスクを説明し、できれば予め必要な歯科治療を済ませてから、ビスホスホネート治療を行うべきである。歯の状態は綿密にモニターし、特に抜歯後の治癒が長引いたり、顎骨のしびれや痛みを感じた時には精査が必要である。

註 a: 骨壊死の起こる機序は不明である。可能性としては、骨の remineralization 増加と血管新生の減少が考えられ、ビスホスホネートによる血管形成抑制効果で血管の新生が減少するためであろう(文献6)。

註 b: 骨ページェット病のためアレンドロン酸治療を受けた男性に起こった骨壊死の1例が報告されている(文献7)。

文献

1) "Bisphosphonates". In: "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 11 July 2007: 10 pages.

2) Prescrire Redaction Rev Prescrire 2004; 24 (256): 833.

3) Marx RE J Oral Maxillofac Surg 2003; 61 (9): 1115.

4) Madrid C Rev Med Suisse 2006; 2 (86): 2575.

5) Bamias A et al. J Clin Oncol 2005; 23 (34): 8580.

6) Abi Najm S et al. Presse Med 2005; 34 (15): 1073-1077.

7) Farrugia MC et al. Laryngoscope 2006; 116 (1): 115.

8) Junod AF et al. Rev Med Suisse 2005; 1 (39): 2537-2543.

9) "Osteonecrose des maxillaires et bisphosphonates" Pharma-Flash 2005; 32 (4):

まとめ

- ・ビスホスホネートは骨粗鬆症、がんの骨合併症、悪性高Ca血症、ページェット病の治療に広く用いられている。
- ・顎骨壊死は、この薬の主要な副作用であり、食べること、対人関係、身体的外観等に影響をおよぼす。舌潰瘍、神経障害なども起こりうる。
- ・ビスホスホネートによる顎骨壊死は、主としてがん患者にみられるが、骨粗鬆症治療中の患者にも、これより稀だが見られることがある。ビスホスホネート治療を受けているがん患者の5~11%に顎骨壊死が生じる。
- ・顎骨壊死の発生頻度はビスホスホネート治療期間が長いほど増大し、最近歯科治療を受けた人ほど高くなる。
- ・原因となる主要なビスホスホネートとしては、アレンドロン酸、パミドロン酸、ゾレドロン酸などがある。
- ・ビスホスホネートの中止や手術を行っても骨壊死に対して奏効することは稀である。
- ・実地診療上、ビスホスホネート治療が必要な場合は、患者にその危険性を説明しなければならない。また、治療を開始するにあたっては、予め歯科のケアを行い、定期的に歯のチェックを行い、抜歯後の治癒が遅れたり、下顎の痛みや麻痺がある場合には受診するよう勧めるべきである。

13.

10) Migliorati CA et al. Cancer 2005; 104 (1): 83.

11) Polizzotto MN et al. Br J Haematol 2006; 132 (1): 114.

12) Durie BG et al. N Engl J Med 2005; 353 (1): 99.

13) Zervas K et al. Br J Haematol 2006; 134 (6): 620.

14) Corso A et al. Leukemia 2007; 21 (7): 1545.

15) Ruggiero SL et al. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62 (5): 527.

16) Carter G et al. Med J Austr 2005; 182 (8): 413.

17) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Lettre aux prescripteurs. Acide zoledronique/ pamidronate de sodium et osteonecrose de la machoire" 7 July 2005. afssaps.sante.fr accessed 11 January 2007: 2 pages.

18) Woo SB et al. Ann Intern Med 2006; 144: 753.

19) Wooltorton E Can Med Assoc J 2005; 172 (13): 1684.

20) "More reports of jaw osteonecrosis with Zometa and Aredia" Reactions 2005; (1042): 2.

21) Cizmeci Senel F et al. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 563.

22) Purcell PM and Boyd IW Med J Austr 2005; 182 (8): 417.

23) Goss A and Backhouse P Australian Prescriber 2007; 30 (4): 96.

難治性の関節リウマチに対する新薬の問題点

浜 六郎*

はじめに

難治性の関節リウマチに対して欧米で標準的療法の一つであったメトトレキサートが1999年3月日本でも関節リウマチに対してようやく承認され、商品名リウマトレックスとして同年8月販売が開始された。それまで日本においては長年、適応外使用がなされてきたが、正式に承認されて標準薬の一つとして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ている(表1)。

2002年5月にインフリキシマブ(商品名レミケード)の販売が開始され、レフルノミド(アラバ)が2003年9月、エタネルセプト(エンブレル)が2005年

3月に販売開始され、タクロリムス(プログラフ)に関節リウマチへの適応が2005年4月追加承認された。また2008年6月には、アダリムマブ(ヒュミラ)および

トシリズマブ(アクテムラ)の販売が開始された。このほか、適応が承認されていないが、コルチコステロイド(CS)パルス療法も現場では実施されている。

これらは、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

表1: 関節リウマチに適応のある薬剤とその販売開始年

一般名	商品名	販売開始年月	薬効分類
ミゾリピン	ブレディニン	1984年3月	細胞毒系
メトトレキサート	リウマトレックス	1999年8月	細胞毒系
インフリキシマブ	レミケード	2002年5月	TNF-α阻害剤
レフルノミド	アラバ	2003年9月	細胞毒系
エタネルセプト	エンブレル	2005年3月	TNF-α阻害剤
タクロリムス	プログラフ	2005年4月	細胞毒系
アダリムマブ	ヒュミラ	2008年6月	TNF-α阻害剤
トシリズマブ	アクテムラ	2008年6月	IL-6阻害剤

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。

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

対して抑制的に作用する。このため、感染やがんを増加させることが理論的に指摘される。しかも、抗TNF- α 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。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。

実際、レフルノミドの販売開始以降、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)が発症し、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。また、エタネルセプトの全数調査では、2007年3月までに13477人が登録され、24週間の観察が全例で報告されなければならなかった。しかし実際に回答があり解析可能であったのは約半数の7091人中にすぎず、そのうち79人が死亡したことが報告されている(その後死亡は84人に増加している)。13477人を分母としても170人に1人、7091人を分母にすると、約90人に1人の死亡であり、大変多いといわざるを得ない。

そこで、最近、関節リウマチに対して導入されている強力な免疫抑制療法も含め、その害/益比について概観する(なお、本稿のうち、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において発表した¹⁾)。

1. ハイリスク療法の害/益比と対象疾患の重症度

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、一般の原則としてはよく認識されている。しかしながら、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²⁾。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。クラスII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- α 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- α 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、患者の重症度の低下に伴いそのバランスは逆転する。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。

しかしながら、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にもかかわらず、関節リウマチに対するハイリスク療法に関する限り残念ながら極めて困難である。抗不整脈剤に関するCAST研究に相当する根拠となるRCTが実施されていないため、重症度の分岐点がどの程度かを既存の臨床試験からはうかがうことができないのである。

2. 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剤(CS)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、真の害と利益のバランス(害/益比)を知ることはできない。また大腿骨頭壊死の診断のように、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ければ、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³⁾。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。

いずれのRCT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で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⁴⁾。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人と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。

3. TNF- α 阻害剤の害と益:現行エタネルセプト(25mg)の害/益比は大

(1) TNF- α 阻害剤について

TNF- α 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)、それにアダリズマブ(ヒュミラ)が販売されている。

インフリキシマブとアダリズマブは、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、抗体産生を招き易く、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ズ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⁵⁾。

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⁶⁾。

図1：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⁶⁾のデータを再計算) Peto odds ratio plot

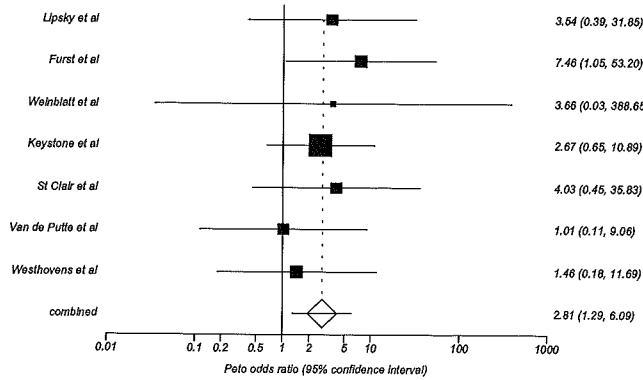
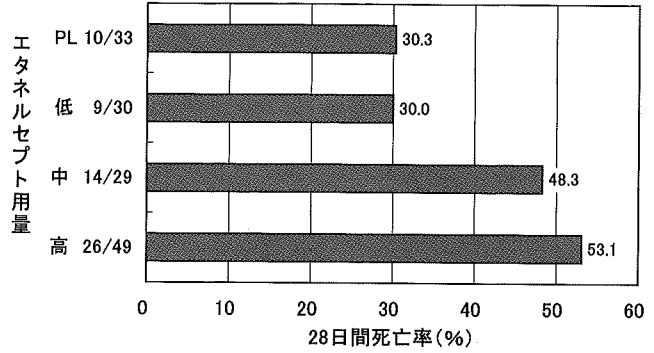


図2：エタネルセプトの敗血症への使用と死亡リスクの増加 *a,b,c



*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ETN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[7]のデータを用いて筆者が作図.

(2) TNF-α阻害剤による害

①抗TNF抗体

抗TNF抗体(インフリキシマブまたはアダリムマブ)を用いたランダム化比較試験結果のメタ解析⁶⁾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0.9% (3192人中29人)であった. 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NNHは53).

文献⁶⁾に示された悪性腫瘍のデータを用いて筆者が計算したところ, Peto c-ORは2.81 (1.29-6.09, p=0.009, I²(inconsistency)=0%)であった(StatDirect使用:図1).

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.

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⁷⁾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2).

この対照群には, MTX使用者も採用されている点に注意が必要である. OR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ので, 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して治療を目的としてエタネルセプト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⁸⁾(図2).

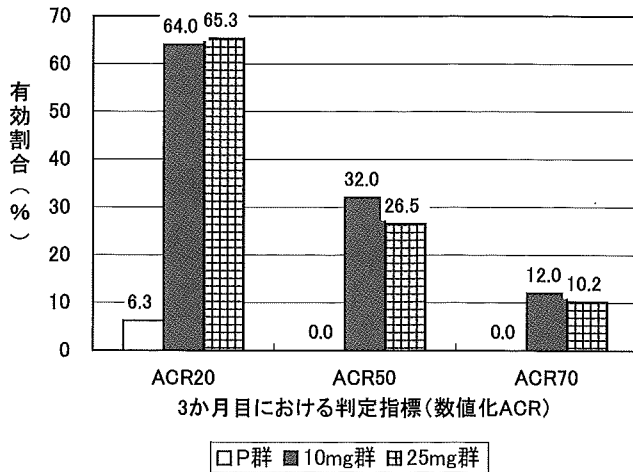
このRCTでは, 用量と死亡割合(%)の間には有意な用量-反応関係が認められた(p for trend=0.016). この場合, 低用量(0.15mg/kg)は体重を55~67kgとすると8~10mg/回に相当し, 中用量

表2：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, 因果関係のある害反応(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, MTXが対照となっている場合も含まれている.
 *c: 文献[7]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.

図3：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か月目の結果)



文献 [13] のデータを用いて著者作図

(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(それぞれオッズ比 2.42: 0.94-6.31, $p=0.042$, 2.46:0.92-6.67, $p=0.047$)であった.

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.

TNF- α 阻害剤全体として悪性腫瘍に関してメタ解析した報告¹⁰⁾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なくなっている可能性を考えておく必要がある. 10mg 群をのぞき, 筆者が独自に収集した論文^{11,12)}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.

(3) 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

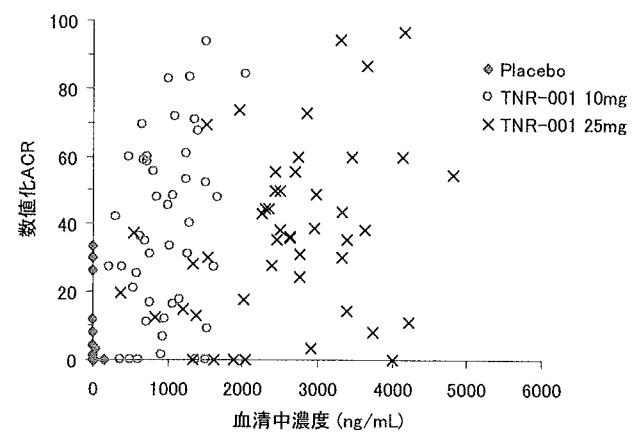
エタネルセプト (10mg/回もしくは 25mg/回) と MTX を第一選択薬剤として用いて比較した RCT⁹⁾では, エタネルセプト 25mg 群の効果発現は早かったが, 1年後には MTX 群との間に有意差はなくなっていた. 2年後も, ACR50, ACR70 で有意の差はなかった.

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. 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.

②日本では 10mg 群と 25mg の効果は同じ

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¹³⁾ (図 3 に¹³⁾ のデータをまとめて示す).

図4：エタネルセプト国内 Bridging 試験 (3 か月間) の成績



文献 [13] (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

図 4 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 (図 4)¹³⁾.

この図を見れば, 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)

(4) 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 3 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¹³⁻¹⁶⁾より).

同時実施試験でなく, 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, NNH (プラセボ群との差の逆数) を求めて比較したものが, 表 3 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 の方が適切である.

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

表3：TNF- α 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NNT8.3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のNNH8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。

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)リムマブの高用量より優れる傾向がある。また、ACR50でも、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すぐれるかどうかは、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)。

(5) エタネルセプトの害/益比の総合的考察

エタネルセプトの効果について、用量-反応関係も濃度-反応関係も認められなかったことは、敗血症性ショックに用いた場合に10mg相当量と25mg相当量で死亡に顕著な差が認められたことと関連付けて考えると、極めて重要である。

つまり、25mgでは10mgと比較して、有効性には差はないが、害反応は多いことが示されているからである。

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危険な目にあっていてと考えられ、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、エタネルセプトは多くの患者にとって、当初は10mgで十分であり、効果が乏しい人の中にわずかに25mgに増量して反応する人がいると思われる。おそらくは、その場合にのみ25mgに増量すべきであろう。

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- α 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- α 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、それを越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- α 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で十分であるばかりか、それ以下でもよい人であ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、図2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、10mg製剤ないしは5mg製剤が必要であろう。

4. タクロリムスの発癌性

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、小児への承認に際して、発がんの危険性を指摘し^{17,18)}、厚生労働省¹⁹⁾や米国FDA²⁰⁾に対して意見書を提出した。

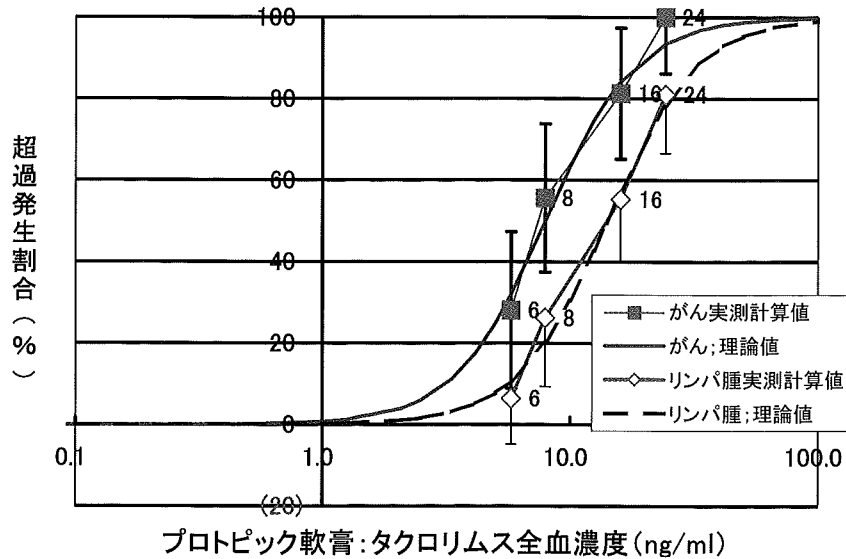
マウス皮膚に2年間塗布した発癌実験で、血中濃度(6~24ng/ml)と癌発症割合に明瞭な用量-反応関係が認められた¹⁸⁾。癌発症割合を超過癌発症割合で現すと、全部位の癌では28%~100%発症、悪性リンパ腫では6%~81%発症である(図5)¹⁸⁾。

そのことも考慮され、アトピー性皮膚炎に対してタクロリムス軟膏処方に関しては、警告欄に「リンパ腫の増加が認められている」「リンパ腫、皮膚がん」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%にもなりうる事が推測される¹⁸⁾。

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±

図5：タクロリムス血中濃度と超過高，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 = (Pa-Pc) / (1-Pc) で求めた(Pa = タクロリムス群発症割合, Pc = 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, $P = 1 / (1 + e^{-5.5 \times \log C - 0.90})$ リンパ腫には $P = 1 / (1 + e^{-5.5 \times \log C - 1.15})$ を当てはめた.

11.4ng/mL (日本 n=3) であり, AUC 0-24 は $192.88 \pm 86.42 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ (海外), $165.9 \pm 142.6 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ (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移植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がない.

5. 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,

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ヵ月に及ぶため, 血中濃度が定常状態に達するのに10ヵ月以上要しうる. また, 個体差が大きいため, 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人は消失半減期が2ヵ月にも及ぶため, 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.

参考文献

1) 浜六郎, 新薬の臨床試験(clinical trial)に関する反省—内科医からみたリウマチ性疾患の診断・治療上の問題点, in 七川敏次監修, 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
 2) 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.
 3) Rathway NJ ら 編集, The MERCK MANUAL 16th ed. 日本語訳: 福島雅典総編集, 日本語版, 第1版, メディカル・ブックサービス, 1994年
 4) 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.
 5) TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. Wong M, Ziring D, Korin Y et al *Clin Immunol.* 2008; 126(2):121-36
 6) 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.
 7) 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.
 8) 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.
 9) 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.
 10) Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:52
 11) 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.
 12) 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.
 13) エタネルセプト a) 審査報告書 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g050102/53039601_21700AMY00005_A100_2.pdf
 b) 新薬承認情報集: <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g050102/index.html?submit=%C9%BD%BC%A8>
 14) インフリキシマブ: a) 審査報告書 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030701/40031500_21400AMY00013_Q100_1.pdf
 b) 新薬承認情報集 <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030701/index.html?submit=%C9%BD%BC%A8>
 15) アダリムマブ a) 審査報告書 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080405/10015900_22000AMX01598_A100_1.pdf
 b) 新薬承認情報集: <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080405/index.html>
 16) トシリズマブ: a) 審査報告書 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080402/450045000_21900AMX01337_A100_1.pdf
 b) 新薬承認情報集 <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080402/index.html>
 17) 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, *TIP「Eしい治療と薬の情報」* 2003;18:65-73.

- 18) 浜六郎, 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), 同 2003;18:86-90.
- 19) 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の要望書, 同 2003;18:90-91.
- 20) FDA, Pediatric Advisory Committee, Feb15, 2005 Letter by Dr. Rokuro Hama, MD
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/05/slides/2005-4089s2.htm



ゾレドロン酸(ゾメタ)による眼窩の炎症性病変

57才男性が, 膝の骨壊死に対してゾレドロン酸静脈内注入を受け, 3日後に右眼の痛みと腫脹を来して来院した。右眼球は突出し著明な眼窩の腫脹を認めた。右眼球的動きは, すべての方向に悪く, 結膜浮腫, 角膜の点状びらんを伴った。5日間, 高用量の抗菌剤投与を行ったが, 症状の改善は見られなかった。ビスホスホネートによる眼窩の炎症性病変と診断し, IVメチルプレドニゾンのパルス療法を行い, すぐに改善が見られ, プレドニゾンの内服処方後退院, 状態は引続き改善している。
Sharma NS et al. *New Engl. J. Med.* 359: 1410, 2008

制癌剤療法とHBウイルス再活性化による劇症肝不全

21才女性が, 縦隔の大B細胞リンパ腫に対して, リツキシマブ, シクロフォスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチンおよびプレドニゾンによる治療を開始した。4サイクルの治療の後, 縦隔腫瘍の大きさの改善を認めたが, 2週間後に, AST・ALTが正常上限の10倍以上に上昇し, この時, 幼少時に黄疸の既往があることが判った。その後も, AST・ALTは上昇し続け, 黄疸と凝固障害を来した。HBs抗原, HBe抗体が陽性で, HBe-IgM抗体(-), HBe-IgG抗体(-)で, HBV-DNAレベルが高値を示した。化学療法開始前の血清の分析で, HBs抗体(+), HBe抗原(-)であった。ラミブジンを開始したが, 劇症肝不全, 肝性脳症, 腎不全, 急性肺傷害を来し, 出血傾向をコントロールできず, 1週間後に死亡した。
Dillon R et al. *BMJ* 337:756,2008

アリピプラゾール(エビリファイ)による糖尿病性ケトアシドーシス

16年来, 統合失調症の既往を有する44才男性が, 精神状態の悪化で来院した。入

院後, フルフェナジン投与を行い, 入院7日目にアリピプラゾール15mg/dayを開始した。ほかに, ベンズアトロピンを服用していた。入院28日目, アリピプラゾールを30mg/dayに増量, 入院43日目に, 尿失禁を来した。翌日, 食事を拒否, 進行性に上肢の脱力が出現, 傾眠を来した。意識は混乱し, コミュニケーションが困難となり, 心電図で洞徐脈を示した。45日目, コミュニケーションが全く出来なくなった。歩行困難を認め, 嗜眠状のまま, HbA1c 14.9%, 血清浸透圧359mOsm/kg, pH 7.2, クレアチニン2.7mg/dl, 血糖813mg/dlで, 血中ケトン体の中等度上昇を示し, ICUに移送して, 糖尿病性ケトアシドーシスの治療を行った。すべての向精神薬を中止し, 補液, IVインスリン投与を行った。しばらくしてフルフェナジンとベンズアトロピンを再開し, 必要に応じて錯乱に対してハロペリドールを投与, 血糖レベルは安定した。Naranjo Scaleに照らして, アリピプラゾールが引き金となって, 糖尿病性ケトアシドーシスが惹起されたと考えられた。

Makhzoumi ZH et al. *Pharmacotherapy* 28: 1198,2008

アテノロール(テノール) / サリドマイド併用時に見られた失神と徐脈

高血圧症に対してアテノロール50mg/day, ヒドロクロロチアジドおよびフロセミドを内服していた76才男性が, 多発性骨髄腫に対してサリドマイド100mg/dayによる治療を開始したところ, 1カ月後に, 失神と心拍数30拍/分以下の徐脈を来した。ベースラインの心拍数は70~80/分で, 血圧は120~70mmHg程度であった。入院時, 血圧が90~50mmHgで, 両下肢に圧痕を残す浮腫を認めた。軽度の汎血球減少を認め, 心電図では洞徐脈を呈し, 心エコーでは駆出率70%, 軽度の左室肥大を示した。アトロピン投与により, 心拍数60拍/分に増加したが, 再び失神を来して心拍数が30拍/分以下となった。入院後, 一時的に経静脈的にペースメーカーを挿入した。アテノロールを中止して, サリドマイド治療は継続したが, 心拍数は徐々に60拍/分以上に増加し, 入院6日目にペースメーカーを除去した。ホルター心電図でも異常を認めず, 入院7日目に退院した。その後, サリドマイド治療を続けているが, 徐脈のエピソードはない。アテノロールとサリドマイドの併用により, 徐脈と失神が起こったものと考えられる。

Yamaguchi T et al. *Pharmacoepidermiology & Drug Safety* 17:1033,2008

セフトリアキソン(ロセフィン)による胆嚢偽結石

5才男児が, 肺炎に対してセフトリアキソン2g/dayのIV投与を2回に分けて受け, 1週間後に右側腹部痛で入院した。腹部エコーで, 萎縮した胆嚢内に音響陰影を伴う高エコー病変を認め, セフトリアキソンによる胆嚢偽結石と診断した。セフトリアキソンを中止して症状は軽減した。入院8日目に, さらに右側腹部の痙痛を訴え, 再度の腹部エコーで, 総胆管と胆嚢頸部に高エコーを認め, 胆管の拡張を伴ったが, 保存的な治療により症状は消失した。セフトリアキソンを中止して13日目, 胆嚢の沈澱物は消失して退院した。

Kutuya N et al. *J. Med. Ultrasonics* 35: 125,2008

ドキシサイクリン(ビブラマイシン)によるSweet症候群

以前にドキシサイクリン投与を受け, 特に副作用を認めなかった41才女性が, 約2週間前からドキシサイクリンを内服していた。皮疹, 発熱, 嚥下痛, 頸部リンパ節腫大で入院した。体温39℃で, 紅斑状丘疹状の皮疹が上肢に見られた。皮疹は, 次第に躯幹・顔面へ広がった。頭皮に膿疱状病変, 著明な眼瞼浮腫, 右眼の軽い結膜炎を認め, ALT 49, γ -GTP 61, CRP 76mg/dlであった。上肢および大腿部の皮膚生検で, 無数の多核白血球の浸潤を認め, Sweet症候群と診断された。ドキシサイクリンを中止し, コルチコステロイドの塗布, コルヒチン投与により急速に病変は消失した。

Jamet A et al. *Europ.J.Dermatol.* 18: 595,2008

フェノフィブラート(トライコアほか)による横紋筋融解, 腎不全および血栓塞栓症

冠動脈バイパス術の既往と高血圧症を有する74才男性が, 高脂血症に対してフェノフィブラートの内服を開始, 2週間後に, 倦怠感, 全身の筋肉痛, 赤褐色尿, 呼吸困難および胸膜炎様の胸痛で来院した。心電図は洞頻脈を示し, D-ダイマー3780ng/ml, フィブリノゲン6.40g/L, ProteinC 64%, ProteinS 68%, CPK 26,680U/L, ALT 540, AST 2260, LDH 1630で, 血液ガス分析ではpH 7.27, HCO₃⁻15mmol/Lで, 急性腎不全, 高K血症, 代謝性アシドーシスを示した。CTアンギオの際に, 左右の肺動脈分枝に血栓を認め, 超音波検査では, 左膝窩静脈の亜急性血栓症を示した。フェノフィブラートを中止し, 生理食塩水, フロセミド, 重曹およびヘパリン投与を行い, 1週間後に, CPKは4200に, ALTは310に下がった。
Yildiz A et al. *Acta Cardiologica* 63:515, 2008