

トピックス

I. 関節リウマチ
5. TNF阻害薬

大友耕太郎 小池 隆夫

要 旨

TNF阻害薬のインフリキシマブ、エタネルセプトはその高い有効性から関節リウマチ診療に革命的な変化をもたらし、現時点における関節リウマチ治療の中心的存在である。一方で重篤な副作用も少なからず存在し問題視されるようになった。本稿では様々なエビデンスや日本リウマチ学会ガイドラインを参照し、その有用性、安全性を概術する。多くの患者に恩恵をもたらせるようTNF阻害薬の適正な投与を行うことが重要である。

〔日内会誌 97：2405～2412, 2008〕

Key words：TNF阻害薬，インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブ

はじめに

わが国で承認されているTNF(tumor necrosis factor)阻害薬にインフリキシマブ(レミケード®)とエタネルセプト(エンブレル®)がある(2008年5月現在)。インフリキシマブは2003年、エタネルセプトは2005年に承認され、広く関節リウマチの診療に用いられるようになった。TNF阻害薬はその高い有効性から関節リウマチ診療に革命的な変化をもたらしたが、一方で重篤な副作用も少なからず認めている。本稿ではインフリキシマブとエタネルセプトを中心に、近年のエビデンスおよび日本リウマチ学会作成のガイドライン^{1,2)}をもとに、それぞれの有効性、安全性について概術する。また、新規のTNF阻害薬アダリムマブ(ヒュミラ®)について簡単に紹介する。

おおとも こうたろう，こいけ たかお：北海道大学
大学院医学研究科内科学講座・第二内科

1. インフリキシマブ

1) 有効性

インフリキシマブはキメラ型抗TNF- α モノクローナル抗体製剤である。インフリキシマブは抗体としてTNF- α に結合して活性を阻害し、かつ、膜結合型TNF- α に結合してTNF- α を産生する単球/マクロファージを傷害して産生を抑制する。

米国で1998年に関節リウマチ(rheumatoid arthritis；RA)患者への投与が承認され、その5年後の2003年にわが国でも使用が可能になった。

インフリキシマブはRAに対して高い治療効果を発揮すると同時に、骨破壊の進展抑制効果を認めた薬剤として広くRAに用いられるようになった。

有効性を検討した海外の大規模試験としてAT-TRACT (Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in

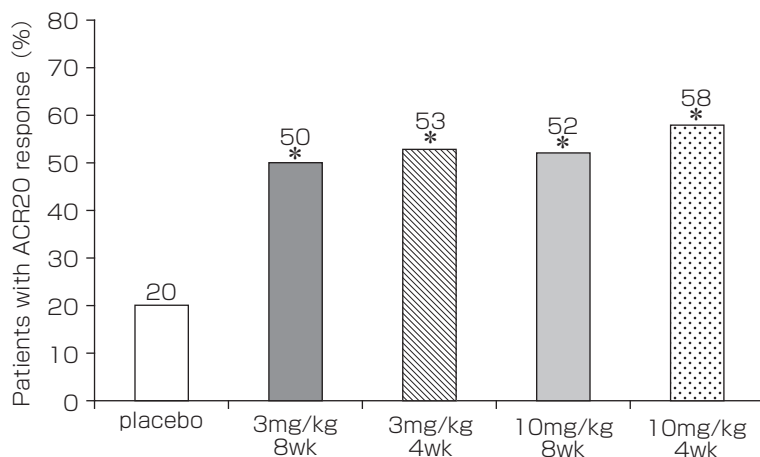


図 1. ATTRACT Study における ACR20%改善基準(文献 2 より抜粋)
ACR (American College of Rheumatology) 20% 改善基準でプラセボ群 20% に対し、3mg/kg・8 週毎が 50%、3mg/kg・4 週毎が 53%、10mg/kg・8 週毎が 52%、10mg/kg・4 週毎が 58% という結果だった。

Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) Studyがある³⁾。プラセボ対照多施設二重盲検比較試験であり、プラセボ群(MTX単独群)対インフリキシマブ 4 群に無作為に割り付けられている。4 群はインフリキシマブの投与量(3 mg/kgまたは10mg/kg)と投与間隔(4 週か8 週)で分類された。結果はACR (American College of Rheumatology) 20% 改善基準でプラセボ群 20% に対して、3mg/kg/4 週 53%、3mg/kg/8 週 50%、10mg/kg/4 週 58%、10mg/kg/8 週 52% (図 1) で、各群ともプラセボ群より有意な改善を認めた。わが国では 3mg/kg、8 週ごとの用法容量で認可されることとなった。この試験では van der Heijde 変法 Sharp スコアを用いて X 線写真による骨破壊の評価を行っており、年間の増加スコアは MTX 群 7.0 ± 10.3 に対してインフリキシマブ 3mg/kg 8 週群で 1.3 ± 6.0 で有意に関節破壊を抑制し、10mg/kg 4 週ごと群では -0.7 ± 3.8 と骨破壊の改善を認めた。この Study によってインフリキシマブは除痛や疾患コントロールだけではなく、骨破壊を抑制あるいは改善させ、RA を寛解に導く可能性のある薬剤とし

て認知されることとなった。

わが国においては市販後 5,000 例の全例調査 (post marketing surveillance ; PMS) が義務付けられ、主治医による全般的評価では著効と有効あわせて 90% 以上という結果であった⁴⁾。PMS では DAS (disease activity score) 28 や ACR 改善基準などの評価が無かったため客観的評価に乏しかったが、東京女子医大、埼玉医大、産業医大の 3 大学でのレトロスペクティブ解析、RECONFIRM (Retrospective Clinical Study on the Notable Efficacy and Related Factors of Infliximab Therapy in RA Management Group) Study では DAS28-CRP、EULAR 改善基準を用いて、日本人におけるインフリキシマブの有効性を評価した⁵⁾ (図 2)。投与から 22 週後に EULAR 改善基準の Good Response (著効)、Moderate Response (有効) を達成した患者は全体の 84.5% であった。MTX の使用平均量が 7.3mg/週であり、欧米の半分以下の少ない使用量であったにもかかわらず、日本人においても有効であることが認められた。この検討では有効性に関する因子として①CRP 低値、②腫脹関節数が少ない、③RF 陰性、④男

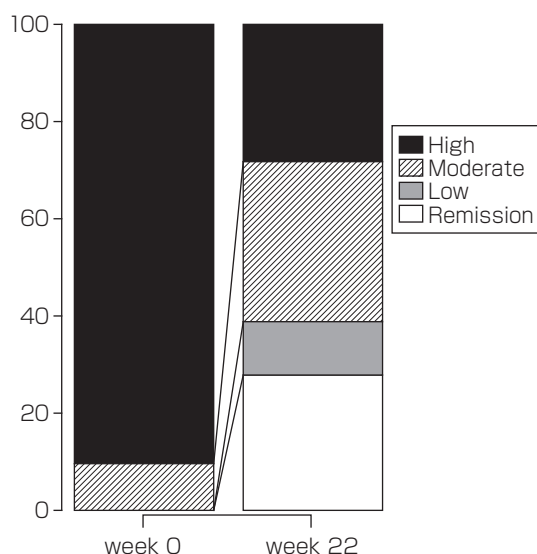


図2. RECONFIRM 開始時と22週目の疾患活動性（文献4より抜粋）

DAS28-CRPの活動性を4つに分類し、Cut Offは4.1/2.7/2.3と設定された。全患者の平均DAS28CRPは導入前が 5.58 ± 1.10 、22週後に 3.25 ± 1.38 であり有意な低下を認めた。導入前は90.3%がHigh Disease activityであったが、22週後にはhigh, moderate, low, remissionの割合はそれぞれ27.9%, 33.3%, 10.9%, 7.9%であった。

性、⑤プレドニゾロン使用量が少ない、の5項目が挙げられた。罹病期間は影響する因子では無かった。

実地臨床ではレミケードの効果が減弱する症例をしばしば経験する。米国でのSTART Studyでは効果不十分であった症例のインフリキシマブを3mg/kgから1.5mg/kgずつ増量する試験が行われた⁶⁾。3mg/kg、8週ごとで効果不十分な症例が109例であり、そのうち66例が1回増量(4.5mg/kg)を要し、23例が2回増量(6mg/kg)を要した。すなわち、6mg/kgへの増量で80%以上の症例で効果が回復したことが示された。わが国でもインフリキシマブの増量試験が行われており、増量の承認が期待されるところである。ただし、高容量(10mg/kg)投与でNYHAIII、

IVの患者では心不全による入院の頻度、死亡数が増したという報告(ATTACK Trial⁷⁾)があり、高容量使用では心不全のスクリーニングを慎重に行う必要がある。また、高容量で悪性腫瘍の発生率を上昇させるというメタ解析報告があることに留意する必要がある⁸⁾。

インフリキシマブが奏功した場合、中止の可否が問題となる。オランダで行われたBeSt Studyに休薬についての検討⁹⁾がある。この試験では罹病期間2年以内の早期RA患者を治療プロトコルの異なる4群に分け、そのうちの1群は治療開始時からインフリキシマブとMTXを導入する群（早期インフリキシマブ導入群）であり、効果不十分ならインフリキシマブを増量し10mg/Kgでも効果不十分なら中止、寛解(DAS44<2.4)を半年維持できればインフリキシマブを休薬するプロトコルである。早期IFX導入群では2年目におよそ半分(53%)の症例で寛解に達し、インフリキシマブの休薬を実現した。また、他の治療群よりも有意に寛解達成率が高いことが示された。早期RAで早期にインフリキシマブを使用した場合、一定期間の寛解が得られればインフリキシマブを休薬できる可能性が示唆された。

早期強力治療群では医療コストが最もかかることが同時に報告されたが、寛解に達した患者がインフリキシマブを休薬し、経済活動を行うことができれば全体としてコスト削減につながるという考えもある。保険制度の違いがあり、単純にこの方法を導入することは難しいが、強力な効果を持つTNF阻害薬によって新たに出現した問題であり、今後の検討課題である。

わが国でもインフリキシマブの中止、休薬が可能かどうか、産業医大を中心としたグループでRRR (Remission induction by Remicade in RA)スタディが進行中でありその研究結果が待たれる。

2) 安全性

(1) 投与時反応

インフリキシマブはキメラ型モノクローナル抗体であり、免疫グロブリン定常領域はヒトIgG1由来だがTNF α と結合する可変領域はマウス由来のアミノ酸配列である。この異種抗原を標的とするヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生によって、効果減弱や投与時反応の誘発を引き起こすことが示唆されている。

投与時反応は呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇または低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素血症、蕁麻疹、発熱などのアナフィラキシー様症状であり、発症時には投与を中止し、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤などを速やかに投与する。軽症の場合、ステロイド静注と投与速度を遅くすることのみで改善することが多い。重篤な場合はエピネフリン投与などの適切な対応が必要となる。投与時反応は市販後調査では全体の1～2%の頻度で報告されている。また、2年間以上の中断後の再投与時に重篤な投与時反応の報告があるため、長期間の休薬後の再投与時は十分な準備を行った上で慎重に投与することが望ましい。

(2) 感染症

インフリキシマブのPMSにおける副作用発現率は28.0%であり、そのうち重篤な副作用は6.2%であった。そのうち最も頻度が高いものは感染症（4.0%）であり、細菌性肺炎（2.2%）、結核（0.3%）、ニューモシスチス肺炎（PCP）（0.4%）であった。特に重要なこの3疾患についてPMSからのデータを中心に述べる⁴⁾。

①細菌性肺炎

平均発症日数は72.1日であり、74%が重篤であった。細菌性肺炎の発現例と非発現例を比較したロジスティック解析では、男性（オッズ比1.94）、高齢（60歳代オッズ比1.90）、既存の肺疾患（オッズ比3.90）、StageIII以上（オッズ比1.90）が高リスクとされた。投与前に胸部単純X線写真で既存の肺疾患の有無を確認し、可能であれば

呼吸器専門医、放射線科専門医の読影を依頼し、胸部CTを実施する。リスク因子に該当する患者では慎重な呼吸器のフォローを行うことが重要である。

②結核

平均発症日数は103.1日（50～184日）であり、平均年齢は62.1歳、ステロイド薬を92.9%が使用していた。日本リウマチ学会のガイドラインでは結核の既感染者は投与禁忌であり、投与による利益が危険性を上回った時のみの使用を考慮すると記載されている。

投与前の結核のリスク評価を確実に行うことが必須である。具体的には詳細な病歴、家族歴の聴取、胸部X線、胸部CT、ツベルクリン反応を行うことである。ツベルクリン反応は1週間の間隔をおいて2回施行し、発赤径20mm以上、または直径に関わらず硬結を認める場合のいずれかを陽性と判断する。結核の既感染が疑わしい症例にインフリキシマブを投与する場合には得られる利益と危険性を勘案した上で、イソニアジド（INH）300mg/日を投与3週間前から開始し、INHは9カ月間継続する。

③ニューモシスチス肺炎

平均発症日数は70日、平均年齢は64歳であった。PCPの90%以上がインフリキシマブ投与6カ月以内に発症した。欧米人に比べて日本人に多いという特徴がある。日本におけるIFX投与下PCP発症例と非発症例を検討したHarigaiらの検討¹⁰⁾ではPCP発症予測因子として①年齢（65歳以上）、②プレドニゾロン投与、③既存肺疾患の合併の3点を同定した。これらの予測因子を2個以上有する症例では有意にPCP発症率が高いことを見出した。他にもPCP発症時に血清アルブミン、血清IgGが有意に低いことが示された。HIV感染者では末梢血リンパ球数が予測因子だが、RA患者では末梢血リンパ球数が1,000/ μ l以上でも発症する例が多く認められた。上記のリスク因子を持つ症例では末梢血リンパ球数、IgG、アルブミン、 β Dグルカンの定期的な測定が必要であ

り、より注意深く経過を追う必要がある。ST合剤予防投与の指針は定められていないが、上記のリスクを勘案し、状況に応じて予防投与を行う。

(3) その他

B型肝炎ウイルス（HBV）感染者にはTNF阻害剤投与によるウイルス活性化および肝炎悪化が報告されており、投与禁忌である。C型肝炎ウイルス（HCV）感染者については一定の見解が得られていないが、慎重な経過観察が必要とされる。

非結核性抗酸菌（MAC）感染症については有効な抗菌療法が存在しないため、TNF阻害薬は投与禁忌である。

頻度が低いものの、うっ血性心不全の増悪、脱髄性疾患の発現、ループス様症状、肝障害、薬剤性肺障害が報告されている。NYHAIII度以上のうっ血性心不全を有する患者は投与禁忌である。

悪性腫瘍を有する患者の投与は認められていない。悪性腫瘍の発現頻度を上昇させる恐れについては現在もその関連について全世界でモニタリングが実施されている。RA患者では悪性リンパ腫の発症頻度は一般人口の2倍とされている。低容量より高容量で頻度が上昇するとされた報告⁸⁾や、関連が無いとする報告がある^{11, 12)}。現時点では十分なデータが示されていない。現在、日本リウマチ学会主導で日本人における生物学的製剤と発癌（特に悪性リンパ腫）との因果関係の調査、研究が開始されており、今後の報告が待たれる。

妊婦に対して、ガイドライン上は回避することが望ましいとされている。明らかな催奇形性、毒性は示されていないことから、偶発的に胎児への暴露が確認された場合は投与を中止する（米国FDAの危険度カテゴリーB）。ただし併用薬のMTXが妊婦に対して禁忌のため、現実的にはインフリキシマブ治療中の妊娠は不可能である。

2. エタネルセプト

1) 有効性

エタネルセプトは標的であるTNF分子の受容体を用いて、TNFの作用を阻止する生物学的製剤である。II型TNF受容体の細胞外領域とヒト免疫グロブリンのFc領域を融合させたホモ2量体である。エタネルセプトはTNF- α とlymphotoxin- α （LT- α ；別名TNF- β ）に結合して受容体への結合を阻害し、作用を発揮する。半減期は4.2日であり、1回25mgを週2回皮下注射で投与する。エタネルセプトは2005年に承認され、2年後に市販後調査が終了した。

エタネルセプトの有効性を示した海外の報告ではTEMPO（Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcome）study¹³⁾が知られている。MTX使用歴の無い、平均罹病機関6.6年のRA患者をMTX単剤、エタネルセプト単剤、MTX＋エタネルセプト併用の3群に割り付けて行った二重盲検試験である。1年後のACR70%反応率はMTX単剤19%、エタネルセプト単剤24%、MTX＋エタネルセプト併用43%でMTXとの併用群で高い有効性を示した。関節破壊抑制に対する効果が示され、Sharpスコアの1年後の平均変化率はMTX単剤2.8%、エタネルセプト単剤0.52%、MTX＋エタネルセプト併用では-0.54%であり、関節破壊の修復の可能性が示唆された（図3）。

国内での有用性については7,091例の市販後全例調査¹⁴⁾によって示されている。2007年にその中間報告があった。患者背景は60歳以上が51%と過半数であり、合併症を有する患者が58.2%、Steinbrocker病期分類III、IVが72.9%であった。インフリキシマブの全例調査に比べると、より高齢で合併症の多い患者群に投与されたことが判明した。MTXを併用していない患者が47.3%あり、TEMPO studyでは効果がMTX併用に比べて劣ることが示されていたため、全体としてイ

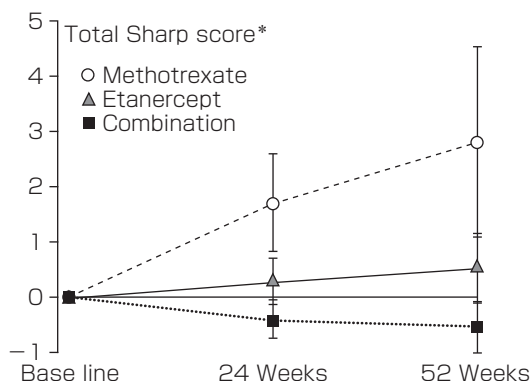


図3. Sharp Scoreのベースラインからの変化
(文献12より抜粋)

Sharpスコアの1年後の平均変化率はMTX単剤2.8%, エタネルセプト単剤0.52%, MTX+エタネルセプト併用では-0.54%であり, 併用群では関節破壊の修復の可能性があることが示された。

インフリキシマブよりも効果が劣ることが予想された。しかし, 結果はインフリキシマブと遜色なく, EULAR改善基準でgood response(著効)およびmoderate response(有効)は24週後では84.1%であった(インフリキシマブの22週後は84.5%(reconfirm study))。MTX併用群と非併用群では併用84.9%, 非併用81.5%であり, 大きな差は認めなかった。ただし, good responseは併用群31.8%, 非併用群24.9%で有意差を認めた。MTXの併用が可能な症例ではできる限り併用することが望ましいといえる。

エタネルセプトの早期導入を検討した報告では米国のERA (Early Rheumatoid Arthritis) Study¹⁵⁾がある。平均罹病期間が約12カ月のMTX使用歴の無い早期RA患者を対象としたことが特徴であり, 患者をMTX群, エタネルセプト群に振り分けて治療を行った。24週後のACR20%改善基準を満たしたのはMTX群で59%, エタネルセプト群で72%であり, エタネルセプトの有用性が示された。また, X線のSharpスコアでもエタネルセプト群に優れた効果を認めた。このことから, 早期RA患者のエタネルセプト導入もイ

ンフリキシマブと同様に有用であることが示された。

2) 安全性

(1) 注射部位反応

市販後全例調査で最も多い有害事象であった。導入1カ月以内に注射部位に一致して掻痒感, 腫脹を伴う紅斑が出現し, ほとんどは抗ヒスタミン薬の塗布などにより数日で消退する。注射部位を毎回変えるなどの工夫で回避可能なことが多い。インフリキシマブで起こるinfusion reaction(投与時反応)は通常認めない。

(2) 感染症

市販後調査で重篤な副作用は403例(5.7%)あり, 約半数が感染症であった。感染症の主な内訳は細菌性肺炎95例(1.4%), ニューモシスチス肺炎16例(0.2%), 結核10例であった。それぞれの対策についてはインフリキシマブで前述したとおりであり, エタネルセプトで変わることはない。

市販後全例調査では有害事象のリスク要因分析が行われた¹⁶⁾。403例の重篤な有害事象についての解析では①50歳以上, ②呼吸器疾患の既往, ③ステロイド薬の併用, ④糖尿病, ⑤高い機能障害, ⑥MTX非使用がリスク因子であった。重篤な感染症217例について解析をおこなったところ, リスク因子として①50歳以上, ②非重篤な感染症の既往・併発, ③呼吸器疾患の既往, ④ステロイド薬の併用, ⑤高い機能障害が挙げられた。細菌性肺炎では①高齢, ②呼吸器疾患の既往, ③ステロイド併用が独立したリスク因子であった。

以上から, 少なくとも①高齢者, ②ステロイド薬の併用, ③既存の肺疾患を持つ患者については感染症, 特に肺炎について慎重に経過観察を行う必要がある。また, 漫然としたステロイドの連用は避けることが望ましい。

(3) その他

インフリキシマブと同様にHBV感染症, 非定型抗酸菌(MAC)感染症は投与禁忌である。HCV

感染者は慎重な経過観察のもとで投与を行う。うっ血性心不全、悪性腫瘍、脱髄疾患はインフリキシマブと同様に禁忌である。

発癌性についてはインフリキシマブと同様、現在も全世界的にモニタリングを行っているが、現時点では十分なデータがそろっていない。

妊婦への投与は日本のガイドラインでは妊娠、授乳中は回避することが望ましいとされる。米国FDAのカテゴリーはBであり、動物実験、ヒトへの使用経験で催奇形性や毒性の報告は無い。今後、妊婦へのエタネルセプト投与の可否は議論されるべきだが、現時点では推奨されない。

3. アダリムマブ

新規のTNF- α 阻害薬であり、2008年に承認された。インフリキシマブと同様にTNF- α を阻害し、インフリキシマブのマウス由来部分をヒト化した、完全ヒト型モノクローナル抗体である。ただし、抗アダリムマブ抗体の出現が認められており、完全に中和抗体が無くなるわけではない。MTXの併用は必須ではない。アダリムマブは2週間に1回、皮下注射で投与される。エタネルセプトと比較すると投薬コンプライアンスに優れている。

有効性についてはARMADA trial¹⁷⁾、PREMIER study¹⁸⁾などの二重盲検試験が行われており、MTXとの併用において高い有効性が示された。アダリムマブ単剤とMTX単剤の比較では有効性が示されなかった。また、他のTNF阻害薬と同様、Sharpスコアで骨破壊の進展抑制効果を認めた。

アダリムマブに特有の副作用の報告はこれまでのところなされていない。インフリキシマブ、エタネルセプトと同様の副作用対策、感染症対策を行うことが必要である。

既存のTNF阻害薬が無効で、アダリムマブが有効であったという報告も散見されるため、治療ターゲットが同様であっても試行する価値は

あるものと思われる。また、投薬コンプライアンスに優れることからアダリムマブを選択するケースもあるだろう。承認後の日本人におけるエビデンスの蓄積が待たれる。

おわりに

抗TNF阻害薬について概説した。インフリキシマブ、エタネルセプトの2剤がRA診療に与えたインパクトは計り知れない。非常に高い有効性を持つ薬剤だが、重篤な副作用も少なからず存在する。日本リウマチ学会の施行ガイドラインに沿って適応を慎重に判断し、高リスク患者へは経過観察をこまめに行うことが肝要である。アダリムマブは新規の薬剤であり、今後エビデンスが蓄積されていくだろう。

日本リウマチ学会ガイドラインにおける対象患者は既存の抗リウマチ薬が無効な症例に限定されるが、海外からは「より早期に診断し、より強力な治療を行い、寛解を目指す」という新しい潮流が生まれ、それを支持するエビデンスが徐々にではあるが認められるようになった。今後、わが国でもRA診療はその方向に向かうものと思われる。アダリムマブ、抗IL-6抗体のトシリズマブが承認され、RA治療の選択肢が増える中、それぞれの薬剤の特徴や安全性などを十分に把握し、適切な薬剤を適切な時期に投与することがRAに携わる医療者に求められている。TNF阻害薬は現時点におけるRA治療の中心的薬剤であり、一人でも多くのRA患者に有益となるよう、効果的で安全な治療を行うことが重要である。

文 献

- 1) 宮坂信之, 他: 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). 日本リウマチ学会, リウマチ性疾患治療薬検討委員会, 2008.
- 2) Koike R, et al: Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 17 (6): 451-458, 2007.

- 3) Maini R, et al : Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354 (9194) : 1932-1939, 1999.
- 4) Takeuchi T, et al : Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67 (2) : 189-194, 2008.
- 5) Yamanaka H, et al : Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). *Mod Rheumatol* 17 (1) : 28-32, 2007.
- 6) Rahman MU, et al : Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66 (9) : 1233-1238, 2007.
- 7) Chung ES, et al : Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure : results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 107 (25) : 3133-3140, 2003.
- 8) Bongartz T, et al : Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies : systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 295 (19) : 2275-2285, 2006.
- 9) Goekoop-Ruiterman YP, et al : Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 146 (6) : 406-415, 2007.
- 10) Harigai M, et al : Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 357(18):1874-1876, 2007.
- 11) Askling J, et al : Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis : lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 64 (10) : 1414-1420, 2005.
- 12) Wolfe F, Michaud K : The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 56 (5) : 1433-1439, 2007.
- 13) Klareskog L, et al : Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 363 (9410) : 675-681, 2004.
- 14) エンブレ市販後調査中間報告. 2007.
- 15) Genovese MC, et al : Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis : two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 46 (6) : 1443-1450, 2002.
- 16) Koike T : Safety Outcomes from a Large Japanese Post-Marketing Surveillance for Etanercept. The 2007 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2007 ; Poster session 344.
- 17) Weinblatt ME, et al : Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate : the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 48 (1) : 35-45, 2003.
- 18) Breedveld FC, et al : The PREMIER study : A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54 (1) : 26-37, 2006.