原 著

関節リウマチにおけるエタネルセプト 25 mg/週の
長期臨床効果, 治療継続率, 安全性の検討富 田 康 之
富田医院Long-Term Clinical Efficacy, Retention Rate, and Safety of 25 mg/week Etanercept
in Patients with Rheumatoid ArthritisYasuyuki TOMITA
Tomita Medical Clinic

Objectives: To investigate changes in disease activity based on Disease activity score (DAS) 28-CRP measured at the initiation of etanercept (ETN) administration and on evaluation, clinical remission rate, retention rate, progression of bone destruction, and reasons for discontinuation.

Methods: The subjects were 105 rheumatoid arthritis (RA) patients treated with ETN at a dose of 25 mg/week for 24 weeks or longer at my clinic. DAS28-CRP was used to evaluate RA activity, the Kaplan-Meier method was used to evaluate retention rate, and the van der Heijde modified total Sharp score (mTSS) was used to evaluate radiographic progression of bone destruction.

For multivariate analysis of factors influencing the retention rate and clinical efficacy, the Cox proportional hazards model and binary logistic regression analysis were used, respectively.

Results: DAS28-CRP in all 105 patients was 5.17 ± 1.20 at initiation and decreased significantly to 3.13 ± 1.44 on evaluation ($p < 0.01$). Remission based on DAS28-CRP was achieved in 34% of the patients on evaluation. The 2-, 5-, 7-, and 10- year retention rates were 71.2, 53.7, 43.9, and 37.7%, respectively. The adherence tended to be shorter in females and patients who had undergone previous treatment with a biological agent. An MMP-3 level < 100 ng/ml at initiation was extracted as a factor associated with achievement of low disease activity. An RF level ≥ 100 ng/ml or higher at initiation was extracted as a factor associated with difficulty in achieving low disease activity. On radiographic evaluation of the yearly progression of joint destruction (Δ mTSS/year), structural remission was maintained in 27.5% of the patients. Administration of the drug was discontinued due to adverse events in 9 patients, and the reason was interstitial pneumonia in 2 and acute appendicitis, aggravation of nontuberculous mycobacteriosis, skin reaction, muscle pain, nausea, and diagnosis of breast cancer during treatment in one each.

Conclusion: The long-term clinical improvement and inhibition of joint destruction by 25 mg/week ETN were clarified, along with its safety.

Key words: Rheumatoid arthritis, Etanercept, Low-dose treatment
関節リウマチ, エンブレル, 低用量治療

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2018; 77 (4): 229–235)

要旨 関節リウマチ (RA) 治療は生物学的製剤の導入により, 寛解が治療目標になったが, 長期の臨床効果や安全性評価は現在進行中である. 当院でエタネルセプト (ETN) 25 mg/週の用量で使用した RA 患者 105 例について解析した. Disease activity score (DAS) 28-CRP による疾患活動性は, 開始時 5.17 ± 1.20 から評価時 3.13 ± 1.44 と有意に低下した. 評価時における DAS28-CRP 寛解は 34% の症例に達成され, 2 年, 5 年, 7 年, 10 年継続率は, それぞれ 71.2, 53.7, 43.9, 37.7% であった. 画像的評価による構造的寛解は 27.5% の症例で維持できた. 有害事象による中止は 9 例で, 内訳は間質性肺炎 2 例,

急性虫垂炎 1 例, 非結核性抗酸菌症悪化 1 例, 皮膚反応 1 例, 筋肉痛 1 例, 悪心 1 例で使用中に乳癌の診断で中止が 1 例であった. ETN 25 mg/週での長期の臨床的改善, 関節破壊抑制効果および安全性が明らかになった.

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) の生物学的製剤 (bDMARDs) 治療薬エタネルセプト (etanercept: ETN) は, ヒト tumor necrosis factor (TNF) 受容体 II の細胞外ドメインにヒト IgG₁-Fc 領域を結合させた完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α 受容体制剤¹⁾ で, 我が国では 2005 年の発売後

10 年以上の歴史をもつ薬剤である。

ETN の臨床効果、関節破壊抑制効果、安全性は、進行期 RA^{2,3)}、早期 RA^{4,5)} に対する検討、我が国の methotrexate (MTX) 効果不十分例への ETN 追加効果の検討⁶⁾ や postmarketing surveillance (PMS)⁷⁾ で実証されている。また、10 年以上の長期観察研究も報告されており⁸⁾、その有効性と安全性は確立されつつある。

しかし、これらの研究の多くは ETN 50 mg/週（以下 50 mg）の用量で実施されており、半量の 25 mg/週（以下 25 mg）のデータは少ない。

当院で 2005 年に導入後、ETN 25 mg の症例が蓄積されたので、長期臨床効果、継続率、継続に影響を及ぼす因子、DAS28-CRP < 2.7 の低疾患活動性 (low disease activity; LDA) 達成に関連する因子、骨破壊抑制効果、安全性について検討した。

対象と方法

当院で ETN 25 mg を使用し、導入後 24 週以上経過した RA 患者 105 例について、ETN 投与開始時と評価時の disease activity score (DAS) 28-CRP による疾患活動性の推移、臨床的寛解率、継続率、関節破壊抑制効果、使用中止理由を検討した。ETN を継続しえた症例は平成 28 年 12 月を評価時とし、なんらかの理由で中止した症例は中止時点でのデータを評価時とした (LOCF 法)。

ETN 25 mg の使用は経済的理由が主で、その他、患者の副作用に対する懸念、高齢者が含まれた。

また、継続に影響を及ぼす因子ならびに最終評価時に LDA 達成に関連する因子の検討のため、パラメーターとして、年齢、性別、罹病期間、MTX 使用の有無、ステロイド使用の有無、bDMARDs 前使用の有無、開始時 DAS28-CRP 値、抗 cyclic citrullinated peptide (CCP) 抗体 100 U/dl 以上高値の有無、リウマチ因子 (RF) 100 IU/ml 以上高値の有無、開始時 matrix metalloproteinase (MMP)-3

値を使用した。治療の継続率は Kaplan-Meier 法で解析した。継続しえなかった症例は一次無効例、二次無効例、有害事象による中止症例を含む。画像的評価による関節破壊抑制効果は、骨破壊進行度 van der Heijde modified total Sharp score (mTSS) によった。

本研究の研究倫理は自院での倫理規定（患者への口頭での同意および情報公開あり）に従った。

統計学的処理

2 群間の比較は、Fisher's exact tests, Mann-Whitney U 検定, paired t-test を、継続に及ぼす因子の解析には、Cox 比例ハザードモデル、LDA 達成に関連する因子の多変量解析には、二項目ロジスティック解析を使用した。統計学的処理はエクセル統計 2015, Ver.1.02 によった。

結 果

1. 患者背景 (Tables 1, 2)

全 105 例の平均年齢 55.4 歳、女性 87.6%、平均罹病期間 7.0 年でうち罹病 3 年以内が 43.8%であった。MTX 使用率は 72.3%、導入時の平均使用量は 8.0 mg/週であった。ステロイド使用率は 49.0%で、平均ステロイド量はプレドニゾロン (PSL) 換算で 4.8 mg/日。bDMARDs の使用歴のない bDMARDs ナイーブ症例が 86.6%であった。導入から疾患活動性の評価までの期間は、bDMARDs ナイーブ症例とスイッチ症例群間および罹病期間 3 年以内と 4 年以上群間で有意差があったが、MTX 併用の有無の群間では有意差を認めなかった (Table 3)。

2. 疾患活動性の推移 (Table 4)

全 105 例について DAS28-CRP による疾患活動性の推移を検討した。

DAS28-CRP は開始時 5.17 ± 1.20 から評価時 3.13 ± 1.44 と有意に減少した。さらに、bDMARDs 使用歴の有

Table 1 Patient demographics 1

	評価症例 (105 名)	bDMARDs ナイーブ (91 名)	bDMARDs スイッチ (14 名)	p 値 ^a
年齢 (歳)	55.4 ± 14.6 ^b	54.3 ± 14.5	62.4 ± 15.7	0.070
女性 (%)	87.6	86.8	93.8	0.228
罹病期間 (年)	7.0 ± 7.0	7.3 ± 7.3	5.6 ± 5.4	0.824
3 年以内 (%)	43.8	41.8	57.1	0.139
抗 CCP 抗体陽性 (%)	88.9	89.5	84.6	0.300
100 U/ml 以上 (%)	62.5	61.0	72.7	0.226
RF 陽性 (%)	80.2	78.8	90.9	0.171
100 以上 (%)	46.2	47.8	40.0	0.325
MTX 使用率 (%)	72.3	71.4	78.5	0.500
平均 MTX 量 (mg/週)	8.0 ± 2.6	8.0 ± 2.9	8.2 ± 1.9	0.719
PSL 使用率 (%)	49.0	50.5	38.5	0.209
平均 PSL 量 (mg/日)	4.8 ± 2.1	4.8 ± 2.2	5.3 ± 1.3	0.347
DAS28-CRP	5.16 ± 1.20	5.14 ± 1.21	5.37 ± 1.20	0.310
MMP-3 (ng/ml)	224 ± 242	221 ± 244	250.0 ± 238.8	0.779

^a Comparisons were made using Mann-Whitney U test, ^b means ± SD.

Table 2 Patient demographics 2

bDMARDs ナイーブ (91 名)	MTX 併用あり (65 名)	MTX 併用なし (26 名)	p 値 ^a
年齢 (歳)	54.9 ± 13.7 ^b	53.0 ± 15.7	0.625
女性 (%)	84.6	92.3	0.164
罹病期間 (年)	7.3 ± 7.8	7.2 ± 5.8	0.718
3 年以内 (%)	46.2	30.8	0.089
抗 CCP 抗体陽性 (%)	88.7	91.7	0.341
100 U/ml 以上 (%)	65.5	50.0	0.104
RF 陽性 (%)	75.0	88.0	0.091
100 IU/ml 以上 (%)	51.1	40.9	0.216
MTX 使用率 (%)	100	0	—
平均 MTX 量 (mg/週)	8.0 ± 2.7	—	0.160
PSL 使用率 (%)	53.8	42.3	0.040*
平均 PSL 量 (mg/日)	4.5 ± 2.2	5.7 ± 2.2	0.310
DAS28-CRP	5.21 ± 1.22	4.94 ± 1.16	0.278
MMP-3 (ng/ml)	235.3 ± 260.6	181.9 ± 191.2	0.278

^a Comparisons were made using Mann-Whitney *U* test, ^b means ± SD.

Table 3 Mean estimate period of therapy with Etanercept 25 mg/week

	評価期間 (年)	p 値 ^a
全例 (n = 105)	2.4 ± 2.1 ^b	—
bDMARDs ナイーブ (n = 91)	2.7 ± 2.5	0.01*
bDMARDs スイッチ (n = 14)	0.9 ± 0.8	
MTX 併用あり (n = 76)	2.5 ± 2.4	0.82
MTX 併用なし (n = 29)	2.3 ± 2.5	
罹病 3 年以内 (n = 46)	1.9 ± 1.9	0.04*
罹病 4 年以上 (n = 59)	2.8 ± 2.7	
bDMARDs ナイーブ症例 (n = 91)	2.7 ± 2.5	0.98
MTX 併用あり (n = 65)	2.7 ± 2.5	
MTX 併用なし (n = 26)	2.6 ± 2.5	0.07
3 年以内 (n = 38)	2.1 ± 2.0	
4 年以上 (n = 53)	3.1 ± 2.7	

^a paired *t* test, ^b means ± SD, **p* < 0.05

Table 4 Mean changes in disease activity score (DAS28-CRP) of therapy with Etanercept 25 mg/week over time

	開始時	評価時 ^a	p 値 ^b	ΔDAS28	p 値 ^c
全例 (n = 105)	5.17 ± 1.20 ^d	3.13 ± 1.44	< 0.01	2.04 ± 1.62	—
bDMARDs ナイーブ (n = 91)	5.14 ± 1.21	2.98 ± 1.35	< 0.01	2.16 ± 1.58	0.163
bDMARDs スイッチ (n = 14)	5.37 ± 1.20	4.13 ± 1.01	< 0.01	1.24 ± 1.69	
MTX 併用あり (n = 76)	5.17 ± 1.17	3.22 ± 1.39	< 0.01	1.96 ± 1.66	0.485
MTX 併用なし (n = 29)	5.14 ± 1.30	2.90 ± 1.55	< 0.01	2.24 ± 1.50	
罹病 3 年以内 (n = 46)	5.23 ± 1.20	3.02 ± 1.44	< 0.01	2.21 ± 1.77	0.486
罹病 4 年以上 (n = 59)	5.12 ± 1.21	3.21 ± 1.43	< 0.01	1.91 ± 1.48	
bDMARDs ナイーブ症例 (n = 91)					0.265
MTX 併用あり (n = 65)	5.21 ± 1.22	3.16 ± 1.41	< 0.01	2.05 ± 1.63	
MTX 併用なし (n = 26)	4.94 ± 1.16	3.17 ± 1.06	< 0.01	2.43 ± 1.44	0.464
3 年以内 (n = 38)	5.20 ± 1.31	2.86 ± 1.45	< 0.01	2.34 ± 1.86	
4 年以上 (n = 53)	5.09 ± 1.15	3.06 ± 1.28	< 0.01	2.03 ± 1.35	

^a LOCF, ^b paired *t* test, ^c Mann-Whitney *U* test, ^d means ± SD.

無, MTX 併用の有無, 罹病期間で層別解析をおこなった。全 105 例中で, bDMARDs ナイーブ群は開始時 5.14 ± 1.21 から評価時 2.98 ± 1.35 で bDMARDs スイッチ群は開始時 5.37 ± 1.20 から評価時 4.13 ± 1.01, MTX 併用群が開始時 5.17 ± 1.17 から評価時 3.22 ± 1.39 で, MTX 併用なし群が開始時 5.14 ± 1.30 から評価時 2.90 ± 1.55。罹病 3 年以内群は開始時 5.23 ± 1.20 から評価時 3.02 ± 1.44 で罹病 4 年以上群は開始時 5.12 ± 1.21 から評価時 3.21 ± 1.43 だった。また, bDMARDs ナイーブ 91 例については, MTX 併用群は開始時 5.21 ± 1.22 から評価時 3.16 ± 1.41 で, MTX 併用なし群は開始時 4.94 ± 1.16 から評価時 3.17 ± 1.06。罹病 3 年以内群は開始時 5.20 ± 1.31 から評価時 2.86 ± 1.45 で, 罹病 4 年以上群は開始時 5.09 ± 1.15 から評価時 3.06 ± 1.28 だった。各群間における臨床効果 ΔDAS28-CRP (開始時 - 評価時 DAS28-CRP) の比較において, 統計的有意差はなかった。

3. 臨床的寛解率 (Figs. 1a, 1b)

全 105 例では, 高疾患活動性の割合は開始時 82% から評価時には 24% に減少し, 寛解は 34% の症例に達成された。また, 寛解率は bDMARDs ナイーブ群 38% vs bDMARDs スイッチ群 7%, MTX 併用群 30% vs MTX 併用なし群 45%, 罹病期間 3 年以内 35% vs 4 年以上 34% であった。bDMARDs スイッチ症例では寛解率が低下する傾向であった。bDMARDs ナイーブ症例のみについても MTX 併用の有無および罹病期間 3 年以内と 4 年以上とで比較したが, 寛解率に差はなかった。

4. 治療継続率 (Fig. 2)

2 年, 5 年, 7 年, 10 年継続率は, それぞれ 71.2, 53.7, 43.9, 37.7% であった (LOCF 法)。

5. 継続率に影響する因子 (Table 5)

継続率に影響を及ぼす因子について Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。年齢, 性別, 罹病期間, MTX

Fig. 1 a: Change in disease activity score (DAS28-CRP) of etanercept 25 mg/week therapy (number of all patients = 105).
 b: Change in disease activity score (DAS28-CRP) of etanercept 25 mg/week therapy (number of biologics-naïve patients = 91).

Fig. 2 Kaplan-Meier curves for time to discontinuation of etanercept 25 mg/week therapy

Table 5 Multivariate analysis of predictive factors at baseline for discontinuation of etanercept 25 mg/week therapy

	ハザード比 ^a	下限値	上限値	p 値
女性	5.33	0.72	39.05	<0.01
バイオ使用歴あり	5.06	2.28	11.2	<0.001

^a Hazard ratio were determined by Cox proportional hazards model.

併用の有無, ステロイド使用の有無, bDMARDs 前使用の有無, 開始時 DAS28-CRP 値, 抗 CCP 抗体 100 U/ml 以上高値の有無, RF 100 IU/ml 以上高値の有無, 開始時 MMP-3 値の各因子のうち, 女性 vs 男性 (ハザード比 5.33, 95% 信頼区間 0.72–39.05 $p < 0.01$), bDMARDs 使用歴あり vs bDMARDs ナイーブ (ハザード比 5.06, 95% 信頼区間 2.28–11.20 $p < 0.001$) と, 女性, bDMARDs 使用歴ある症例で継続率が短い傾向であった。

6. 有効性 (LDA 達成) に影響を及ぼす因子 (Table 6)

年齢, 性別, 罹病期間, MTX 併用の有無, ステロイド使用の有無, bDMARDs 前使用の有無, 開始時 DAS28-

CRP 値, 抗 CCP 抗体 100 U/ml 以上高値の有無, RF 100 IU/ml 以上高値の有無, 開始時 MMP-3 値の各因子についての多変量解析をおこなった。LDA になりやすい因子として, 開始時 MMP-3 100 ng/ml 未満が, また, なりにくい因子として開始 RF 100 u/ml 以上が抽出された。

7. 関節破壊抑制効果 (Figs. 3a, 3b)

長期観察例について, ETN 導入時と評価時との骨破壊進行度 mTSS を測定した。平均観察期間は 4.6 ± 2.8 年, 中央値 4.1 年で, 開始と評価時 2 点間の平均変化量 (Δ mTSS) は 13.3 ± 16.6 , 平均年間変化量 (Δ mTSS/年) は 2.8 ± 3.1 , また構造的寛解率 (Δ mTSS/年 ≤ 0.5) は 27.5% であった。

8. 安全性 (Tables 7, 8)

有害事象による中止は 9 例で, 理由は間質性肺炎 2 例, 急性虫垂炎 1 例, 非結核性抗酸菌症悪化 1 例, 皮膚反応 1 例, 筋肉痛 1 例, 悪心 1 例で使用中に乳癌の診断で中止が 1 例であった。間質性肺炎の 2 例はともに導入

Table 6 Univariate analysis of predictive factors at baseline for clinical efficacy (LDA) of etanercept 25 mg/week therapy

n = 105 例	オッズ比 ^a	下限値	上限値	p 値
女性	3.79	0.79	18.10	0.094
開始時 DAS28-CRP 5.1 以上	2.11	0.69	6.44	0.185
抗 CCP 抗体 100 未満	0.47	0.17	1.32	0.154
RF 100 以上	7.34	2.14	25.11	0.001**
MMP-3 100 未満	0.24	0.07	0.80	0.020*
bDMARDs 使用歴あり	5.39	0.85	34.06	0.073

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

^a odds ratio were determined by binary logistic regression analysis.

Fig. 3 a: Change in mTSS of etanercept 25 mg/week therapy.

b: Change in mTSS represented by cumulative probability plot.

(a) $n = 40$: observation period (mean $\pm$ SD) 4.6 ± 2.8 year (median 4.1 year), mean change of mTSS: 13.3 ± 16.6 .

(b) mean Δ mTSS/year: 2.8 ± 3.1 , Δ mTSS/year ≤ 0.5 : 27.5%.

Table 7 Adverse events resulting in discontinuation of etanercept 25 mg/week therapy

副作用	例数	発症時期
悪心	1	1 週
皮膚反応	1	3 週
急性虫垂炎	1	4 週
眠気	1	12 週
筋肉痛	1	18 週
非結核性抗酸菌症の悪化	1	37 週
間質性肺炎	2	39 週 89 週
乳癌	1	63 週
合計	9	

Table 8 Complications and their outcome during etanercept 25 mg/week therapy

合併症	患者数	転帰
HBV ウイルス既感染	6	再活性化なし
HCV ウイルスキャリアー	1	悪化なし
間質性肺炎 / 肺線維症	6	悪化なし
非結核性抗酸菌症	3	1 例悪化
T-spot 陽性	5	再活性化なし
MTX 肺炎既往	2	再発なし
MTX 脳炎既往	1	再発なし

時の胸部 CT では所見なく発症、非結核性抗酸菌症は導入時から認めた所見の増悪であった。合併症の転帰は導入時に胸部 CT にて非結核性抗酸菌症 (NTM) と考えられる所見をもつ 1 例で増悪があり中止した。既存の間質性肺炎例からの増悪はみられていない。

考 察

ETN は実臨床下で 11 年以上を経過し、短期治療効果のみならず、長期効果の検討が可能になった。ETN 25 mg の用量で投与開始から経過時間が平均 4.1 年 (中央値 3.4 年)、最長継続 10.3 年の当院症例について検討した。中止までの使用期間は平均 2.3 ± 2.4 年、中央値 1.5 年であった。

臨床効果は開始時 DAS28-CRP 5.17 ± 1.20 から評価時 3.13 ± 1.44 (Δ DAS28-CRP 2.04)、DAS28-CRP 寛解率 34% と有意な低下を認めた。我が国の PMS における投与 1 年後⁹⁾ の Δ DAS28-ESR 2.15、寛解率 33.2%、2 年後¹⁰⁾ の Δ DAS28-ESR 2.42、寛解率 40.7% であること、Wada ら¹¹⁾ の 2 年後の検討では 25 mg 週 1 回投与群が Δ DAS28-CRP 1.7、寛解率 39.0%、25 mg 週 2 回投与群が Δ DAS28-CRP 1.9、寛解率 47.6% であることから、当施設での結果は先行研究とおおむね類似していた。

次に継続率の検討では、2 年、5 年、7 年、10 年継続率は各々 71.2、53.7、43.9、37.7% で、bDMARDs ナイーブ症例では 2 年 76.4、5 年 58.9% とさらに高率であった (データ未発表)。進行した RA での米国のコホート (RADIUS registry)¹²⁾ では bDMARDs ナイーブ症例で 54

か月 (4.5 年) 後の継続率 51%、デンマーク DANNBIO コホート (2000–2007 年)¹³⁾ で 48 か月 (4 年) 後に 56%、同じ DANNBIO コホート (2011–2013 年)¹⁴⁾ で 8 年後 62%、スウェーデンのコホート (ARTIS study)¹⁵⁾ では、5 年後 55% と報告。我が国の報告では TBCR コホート¹⁶⁾ が、2 年 81%、3 年 67% と高い継続率で、PMS の 3 年後¹⁷⁾ は 46.5% であった。各報告では主に 50 mg/週 (以下 50 mg) が使用されており、さらに患者背景、MTX 使用量にも違いはあるが当院 25 mg での継続率はこれらと比較してほぼ同等の結果と考えられた。本研究と同様に国内の他施設の研究¹⁸⁾ でも 25 mg と 50 mg とで同等との報告もある。また、本研究では MTX 併用、非併用群間で継続率に有意差はなかったが、MTX 併用群で継続率が高いとする報告もあり報告者間に差がみられる。実臨床では前向き研究と異なり種々の因子が関与している可能性がある^{16, 19)}。有効性 (LDA 達成) には本研究では開始時 RF 値と開始時 MMP-3 値が関連する因子として抽出された。有効性予測因子は様々な報告があり、開始時疾患活動性^{20, 21)}、身体機能 Health Assessment Questionnaire^{13, 21)}、MTX の投与量²¹⁾、抗 CCP 抗体値^{22, 23)}、RF 値²¹⁾、開始時のステロイドの使用の有無^{13, 21–23)}、血中薬物濃度²⁴⁾ などの関与が報告されている。我が国の PMS⁹⁾ は、1 年時寛解達成の患者背景因子として開始時疾患活動性と MTX 8 mg/週以上の使用を挙げている。本研究では MTX 併用は抽出されなかったが、平均使用量が 8.0 mg/週であったことから、増量が有用の可能性があり、治療方針の再考も必要と思われる。

40 例の骨破壊進行度は Δ mTSS/年で 2.8 ± 3.1 であった。JESMR 研究⁶⁾ では 52 週における Δ mTSS/年は ETN 50 mg 単独使用群で 3.6、ETN + MTX 群 0.8 と報告 (ただし統計学的有意差なし)、投与開始 24 から 52 週間では ETN 50 mg 単独使用群で 2.5、ETN + MTX 群 0.3 と有意な抑制を mTSS のうち骨びらんスコアに認めた。

25 mg と 50 mg の比較も報告されている。Wada ら¹¹⁾ は 2 年後の ETN 25 mg 週 1 回で骨破壊進行度は 2.31、ETN 25 mg 週 2 回で 1.67 と報告している。Tada らの PRECEPT study²⁵⁾ では、52 週の観察で 25 mg 群は 1.03、50 mg 群は -0.13、構造的寛解 (Δ mTSS ≤ 0.5) は 25 mg は 36.7% で、50 mg で 67.7% と、臨床効果では同等の有効性を認めても、骨破壊進行抑制には 25 mg が劣ることを報告している。本研究ではこれら既存の報告と比較して骨破壊進行がやや高い傾向にあり、25 mg に加え、投与開始時の疾患活動性、罹病期間などの因子が関与していると考えられた。ただし、平均観察期間が 4.6 年であり、長期に骨破壊進行が抑制されている症例が存在することも確認された。

安全性に関しては B 型肝炎ウイルスの活性化や既存の間質性肺炎の増悪は認めていないが、さらに長期での慎重な観察が必要と考えられた。

以上から当院における検討では、ETN 25 mg と 50 mg との比較はできていないものの、25 mg の長期投与での有効性が確認できたと考えられる。

また、bDMARDs は高価な製剤であり、25 mg は費用対効果²⁶⁾ にも有用と考えられる。

本論文について開示すべき COI はありません。

文 献

- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; **337**: 141–147.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 675–681.
- Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 3928–3939.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel trial. *Lancet* 2008; **372**: 375–382.
- Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 674–682.
- Kameda H, Kanbe K, Sato E, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol* 2011; **38**: 1585–1592.
- Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with Rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011; **21**: 343–351.
- Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; **63**: 373–382.
- 特定使用成績調査（関節リウマチに対する長期使用調査）エンブレル適正使用情報, vol.10, 2010.
- 特定使用成績調査（関節リウマチに対する長期使用調査）エンブレル適正使用情報, vol.11, 2012.
- Wada T, Son S, Ozaki Y, et al. Clinical and radiographic results from a 2-year comparison of once-weekly versus twice-weekly administration of etanercept in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2012; **22**: 824–830.
- Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol* 2011; **38**: 1273–1281.
- Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. All departments of rheumatology in Denmark. Direct comparison of treatment responses, remission rate, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 22–32.
- Jorgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatology* 2015; **54**: 2156–2165.
- Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic registry of biologics: low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum* 2014; **43**: 447–457.
- Matsubara H, Kojima T, Kaneko A, et al. Longterm retention rate and risk factor for discontinuation due to insufficient efficacy and adverse events in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy. *J Rheumatol* 2014; **41**: 1583–1589.
- 特定使用成績調査（関節リウマチに対する長期使用調査）エンブレル適正使用情報, vol.12, 2016.
- 北村公一, 佐藤 功, 奴賀 賢. 当院におけるエタネルセプト使用量による効果と継続. 整形・災害外科 2015; **58**: 355–362.
- Soliman MM, Ashecroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 583–589.
- Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulf A, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 2008; **47**: 495–499.
- Pomirleanu C, Ancuta C, Miu Smaranda, et al. A predictive model for remission and low disease activity in patients with established rheumatoid arthritis receiving TNF blocker. *Clin Rheumatol* 2013; **32**: 665–670.
- Canha H, Rodrigues AM, Moutao AF, et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; **51**: 2020–2026.
- 林 淳慈. 当科における生物学的製剤の治療成績ならびに治療成績に関与する因子の解析. 臨床リウマチ 2015; **27**: 91–99.
- Jani M, Chinoy H, Warren RB, et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; **67**: 2011–2019.
- Tada M, Koike T, Okano T, et al. Comparison of joint destructed between standard- and low-dose etanercept in rheumatoid arthritis from the prevention of cartilage destruction by etanercept (PRECEPT) study. *Rheumatology* 2012; **51**: 2164–2169.
- Sugiyama N, Kawahiro Y, Fujii T, et al. Treatment patterns, direct cost of biologics, and direct medical costs for rheumatoid arthritis patients: a real-world analysis of nationwide Japanese claims data. *Clin Ther* 2016; **38**: 1359–1375.