

平成 22 年 4 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19590530
 研究課題名（和文） 新規抗リウマチ薬投与に関連して発生する肺合併症に関する多施設症例集積研究
 研究課題名（英文） Multi-center case series study of lung injury associated with novel drugs for rheumatoid arthritis treatment

研究代表者
 小池 竜司（KOIKE RYUJI）
 東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授
 研究者番号：50250220

研究成果の概要（和文）：関節リウマチ治療薬として近年承認された新規薬剤に関連して発生した肺合併症として、特にインフリキシマブ、エタネルセプト使用中のニューモシスチス肺炎、タクロリムス使用中の薬剤性肺炎について、症例集積研究および症例比較研究を行った。また、このような薬剤副作用の調査研究に必要な、本邦関節リウマチ患者のデータベースの構築と整備も行い、今後さらに調査や検討を進めるための基盤を整えた。

研究成果の概要（英文）：We have studied pulmonary complications associated with novel drugs approved for rheumatoid arthritis treatment recently. We have focused on the Pneumocystis pneumonia under infliximab or etanercept treatment and drug-induced pneumonia under tacrolimus treatment. And we have constructed and arranged the database of Japanese rheumatoid arthritis patients, which is essential for the research of adverse reactions induced by anti-rheumatic drugs.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：医薬品副作用・抗リウマチ薬・関節リウマチ・ニューモシスチス肺炎・薬剤性肺炎

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチの治療薬は近年大きな変貌を遂げつつある。特に生物学的製剤と分類される、炎症誘導物質を標的に設計された蛋白製剤は、関節リウマチの長期予後を改善し、

治癒さえも期待できる薬剤として急速に普及しつつある。また並行して導入された新規薬剤も、生物学的製剤に匹敵する有効性が認められている。しかしいっぽうで、炎症を強力に抑制することは患者の抵抗力を低下させ、感染症のリスクを増加させることとなる。

また、新規薬剤は従来の薬剤とは大きく異なる薬理学的性質を有し、市販前の薬理試験や臨床医の経験からは予測困難な副作用を誘発する可能性がある。これまでのリウマチ診療では必ずしも薬物治療に重点が置かれていたとは言えず、整形外科医と内科医によって診療が行われてきた経緯より、治療薬の副作用に対して十分な注意が向けられてこなかった。中でも肺に見られる病変については、関節リウマチ患者の臨床的特性およびその治療戦略から最も重要であり、生命予後にも直結する問題である。そしてその診断や治療にあたっては、呼吸器疾患や感染症診療に十分な知識と経験を有する内科医の関与が不可欠となる。

いっぽう薬剤副作用や安全性の研究は、主に臨床薬理学や薬剤疫学といった領域で扱われてきた。しかし、これらの領域では実際の臨床医の関与が少なく、実務とは解離した解析や意見をもとに進められてしまう場合もある。さらにリウマチ学は臨床医学の中では稀少分野であり、臨床薬理学の対象となる優先度が低いことから十分な検討や解析が行われてこなかった。生物学的製剤が普及しつつある現在こそ、臨床経験を有し実際の診療内容を理解するリウマチ医によって、新規薬剤の副作用や安全性を検討し、臨床薬理学の手法をもちいて解析し、リウマチ医や患者に真に有用な情報を発信する必要性が増大している。

2. 研究の目的

新規抗リウマチ薬のすべてが、承認条件として市販開始後一定期間の全例調査が義務付けられており、投与患者の基本情報や副作用情報が保存されている。しかしこの情報は製薬企業および報告医に帰属し、このままでは情報として発信されることはない。いっぽう近年、疫学研究の重要性が認識されつつあり、当施設を含むいくつかの機関において、関節リウマチ患者の診療情報を保存するデータベースが整備されつつある。そこでこれらをもとにして、特定の薬剤投与中に発生した肺合併症について臨床薬理的解析を行い、薬剤との関連性、合併症のプロフィール、相関する要因を解析する。そして得られた結果を発信し、すべてのリウマチ診療医が参照し実地診療に生かせるような情報を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

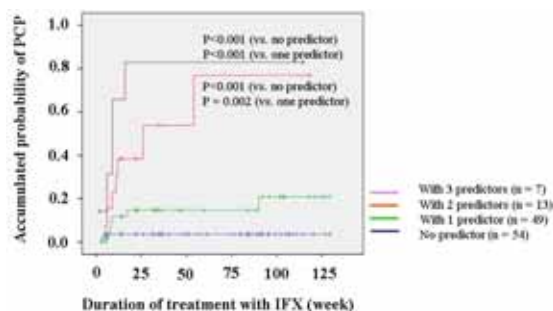
研究代表者および分担者は日本リウマチ学会に所属し、傘下の委員会を通して抗リウマチ薬投与に伴い発生した肺合併症の概要について情報を有していた。しかしながら、

副作用情報等は製薬企業が保有しており、報告医の許可なく開示はできない。そこで学会を通じて製薬企業に対して、副作用情報を報告した医療機関に研究参加を呼びかけるよう依頼し、同意した機関のみと直接連絡をとり情報交換を行うこととした。合併症ごとに研究グループを組織し、グループとして情報交換と学術的な議論を行った。議論するにあたっては、第三者の専門家に参加を依頼し、症例検討会の形式で検討を行った。まず、合併症症例の情報を整理し、それぞれの臨床的特徴、類似性または相違点について検討し、一覧化を行った。ある程度の症例が収集でき、相関する因子の抽出が可能な合併症について症例比較研究を行った。症例比較研究を行うにあたり、当研究機関が整備している関節リウマチ患者データベースおよび、症例報告を行い研究参加した機関が有しているデータベースを用い、匿名化された対照患者の医学情報を収集した。

4. 研究成果

(1) インフリキシマブ投与下におけるニューモシスチス肺炎に関する研究

関節リウマチに対する TNF 阻害薬として、インフリキシマブが市販承認を受けた。しかし本邦における市販後調査において、本来まれな日和見感染症であるニューモシスチス肺炎 (PCP) の多発が認められた。そこで、前記の方法に則り、21 症例を対象に症例集積研究および症例比較研究を行い、各症例の特徴や診断妥当性、発症と関連する危険因子の抽出を行った。症例集積研究結果は、学会および学術誌に発表し、今後参照することが可能とした。発症危険因子としては、高齢、ステロイド使用、既存の肺病変が抽出され、さらにこれらが複合すると著しく危険が高まることを明らかにした。



(2) エタネルセプト投与下のニューモシスチス肺炎に関する研究

インフリキシマブに2年遅れて承認されたエタネルセプトは、インフリキシマブと作用点は同じであるが、抗体製剤と融合蛋白製剤の違いがあり、副作用プロフィールが異なる可能性がある。いっぽうでインフリキシマブにみられた PCP の多発も確認されたことから、

同じ手法での解析を行い、インフリキシマブとの異同についても検討した。16 症例が検討対象となり、発症危険因子についてはインフリキシマブと同様の傾向が確認されたが、菌体検出頻度が低いにも関わらず重症例が多いといった臨床的特徴が明らかになった。

(3) タクロリムス関連薬剤性肺障害に関する研究

タクロリムスは本邦でのみ近年承認され、良好な抗リウマチ活性が評価されている。臓器移植における使用経験より、肺への安全性が高いことが期待されてきたが、市販後調査において薬剤性肺障害ないし間質性肺炎の誘発報告が散見された。ただし、症例数は少なく確定診断が困難であることを考慮して、症例集積のみを行い臨床的特徴や診断妥当性を検討した。その結果、タクロリムスが誘発したと推測される肺障害は多彩であり、既存のリウマチ肺を悪化させたと思われる症例も認められた。また、当初は薬剤誘発の可能性を考慮されず、再投与の際により強い症状を伴って誘発されたと推測される症例が複数認められ、情報公開により臨床医への周知を図ることが重要と考えられた。

(4) 抗リウマチ薬使用ガイドラインの作成

インフリキシマブ・エタネルセプトを対象とした症例比較研究の結果を考慮し、日本リウマチ学会が TNF 阻害療法実施ガイドライン、同じく TNF 阻害性で新規薬剤アダリムマブおよび IL-6 阻害性薬剤であるトシリズマブの使用ガイドラインを作成した。その作成委員会に研究代表者および分担者が参加しており、内容の妥当性や根拠とする研究の解釈について議論を行った。特にたたき台とする案を作成し、委員会議論内容や各委員のコメントに基づく最終案の作成および英文版の作成を行い英文原著論文として発表した。

(5) 関節リウマチ対象大規模データベースの構築とその支援

薬剤投与の安全性や有効性は、臨床研究や介入試験の結果だけでは正当な評価は困難であり、背景となる集団の特徴や集計データが必要である。本邦ではこれまで多施設を対象とした関節リウマチの患者データベースが存在せず、臨床研究の進行やデータ解釈の妨げとなってきた。現在、研究責任者や分担者らが所属する薬害監視学講座が主体となってデータベース構築が継続されている (REAL 研究)。この REAL 研究に参画し、結果集計、途中結果の解析、有害事象の確認と結果解釈に対して支援を行うとともに、実務に対しても支援を行った。その結果、現在のところ全体で 1000 症例を超える登録と数百名規模の経過追跡データが入手されつつあり、

今回実施した臨床研究の対照群データとしての利用が可能になってきただけでなく、これから計画実施される関節リウマチを対象とする臨床研究の対照群データとしての利用が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

- 1) Harigai M, Koike R, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. N Engl J Med 357: 1874-6, 2007. 査読有
- 2) Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 17: 451-8, 2007. 査読有
- 3) Komano Y, Harigai M, Koike R, 他 22 名 Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. Arthritis Care Res 15: 305-12, 2009. 査読有
- 4) Takeuchi T, 他 13 名, Harigai M (8 番目) Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 67: 189-94, 2008. 査読有
- 5) Miyasaka N, CHANGE Study Investigators Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. Mod Rheumatol 18: 252-62, 2008. 査読有
- 6) Koike T, Harigai M, 他 10 名 Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. J Rheumatol 36: 898-906, 2009. 査読有
- 7) Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, Saito T, Yamamura M, Matsubara T, Miyasaka N. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 19: 351-7, 2009. 査読有
- 8) 小池竜司、中山健夫 臨床医にとっての医薬品安全性情報：医師は副作用に関心がないのか？ 薬剤疫学 14: 89-98, 2009. 査読有

〔学会発表〕(計 20 件)

- 1) 小池竜司、他 4 名 生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム (REAL) の集計結果と今後の課題 第 51 回日本リウマチ学会総会 2007.4 横浜
- 2) 駒野有希子、針谷正祥、他 3 名 インフリキシマブ (IFX) 投与下の関節リウマチ患者におけるニューモシス肺炎 (PCP) 発症危険因子の解析 第 51 回日本リウマチ学会総会 2007.4 横浜
- 3) 針谷正祥 TNF 阻害薬の有効性と問題点 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会イブニングシンポジウム 2007.6 横浜
- 4) 針谷正祥 生物学的製剤使用関節リウマチ患者における重篤な有害事象の解析 東京医科歯科大学 21 世紀 COE プログラム「歯と骨の分子破壊と再構築のフロンティア」第 10 回公開講座 2007.9 東京
- 5) 駒野有希子、田中みち、小池竜司、他 3 名 日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学研究 (REAL 研究) による生物学的製剤の安全性の検討 (中間報告) 第 52 回日本リウマチ学会総会 2008.4 札幌
- 6) 針谷正祥 リウマチ医のための DMARD および生物学的製剤のファーマコビジランス - より良い関節リウマチ治療のための科学的な道標 - 第 52 回日本リウマチ学会総会 2008.4 札幌
- 7) 小池竜司 TNF 阻害薬使用下のニューモシス肺炎 第 52 回日本リウマチ学会 2008.4 札幌
- 8) 針谷正祥 Biologic Era における関節リウマチの呼吸器合併症 第 65 回東海呼吸器感染症研究会 2008.9 名古屋
- 10) 小池竜司 医師の立場から見た医薬品の安全使用のための情報管理 第 62 回国立病院総合医学会 2008.11 東京
- 11) 小池竜司 関節リウマチに対する TNF 阻害薬投与下におけるニューモシス肺炎発症の危険因子 第 1 回臨床薬理研究振興財団研究報告会 2008.11 東京
- 12) Koike R, Tanaka M, Komano Y, Sakai F, Sugiyama H, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M, Study Group for Tacrolimus-induced Pulmonary Injury. Tacrolimus-Induced Pulmonary Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology 73rd National Meetings, Philadelphia, PA, October, 2009.
- 13) Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia associated with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR, Copenhagen, Denmark, June, 2009.
- 14) Komano Y, Nanki T, Tanaka M, Sakai R,

Koike R, Miyasaka N, Harigai M, for the REAL study Group. Analysis of serious adverse events in patients with Rheumatoid arthritis under the treatment with biologics; a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-term Safety. Annual European Congress of Rheumatology EULAR, Copenhagen, Denmark, June, 2009.

15) Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia associated with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. The 9th World Congress of Inflammation, Tokyo, July, 2009.

16) 針谷正祥 関節リウマチの薬物治療の進歩と今後の課題。平成 21 年度第 1 回日本内科学会生涯教育講演会 2009.5 東京

17) 針谷正祥 関節リウマチにおける生物学的製剤の有効性とリスクマネジメント 日本薬学会 第 129 年会、2009.3 東京

18) 針谷正祥 日本人関節リウマチ患者におけるタクロリムスの安全性 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009.4 東京

19) 田中みち、酒井良子、駒野有希子、南木敏宏、小池竜司、宮坂信之、針谷正祥 エタネルセプト投与下での関節リウマチ患者におけるニューモシス肺炎 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009.4 東京

20) 針谷正祥 リウマチ性疾患における生物学的製剤と重症感染症 第 58 回日本感染症学会(東日本地方会学術集会)・第 56 回日本化学療法学会(東日本支部総会) 2009.10 東京

〔図書〕(計 6 件)

1) 針谷正祥 感染症 (PART4 リウマチ・膠原病の合併症) からだの科学 256、リウマチ・膠原病のすべて、2008 Winter 竹内勲編 日本評論社 pp144-147 2008

2) 小池竜司 わが国における生物学的製剤使用ガイドライン 別冊・医学のあゆみ 関節リウマチのパラダイムシフト - 生物学的製剤時代の最新治療動向 - 宮坂信之編 医歯薬出版 pp35-42 2008

3) 小池竜司 生物学的製剤使用ガイドライン 最新医学別冊「新しい診断と治療の ABC(8) 関節リウマチ」(改訂第 2 版) 宮坂信之編 最新医学社 pp258-269 2008

4) 針谷正祥 生物学的製剤の適応と副作用 よくわかる関節リウマチのすべて 宮坂信之編 永井書店 pp186-201 2009

5) 針谷正祥 生物学的製剤で副作用が起これたら? ~ 副作用の対処方法 ~ 正しい生物学的製剤の使い方(関節リウマチ) 宮坂信

之編 医薬ジャーナル社 pp53-61 2009
6) 小池竜司 関節リウマチの関節外症状
(肺・腎・アミロイドーシス) よくわかる
関節リウマチのすべて 宮坂信之編 永井
書店 pp128-138 2009

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・薬害
監視学講座ホームページ
<http://www.tmd.ac.jp/grad/phv/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小池 竜司 (KOIKE RYUJI)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：50250220

(2) 研究分担者

針谷 正祥 (HARIGAI MASAYOSHI)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・客員教授
研究者番号：20238207
宮坂 信之 (MIYASAKA NOBUYUKI)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号：30157622

(3) 連携研究者

()

研究者番号：