

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390158

研究課題名（和文） 関節リウマチにおける生物学的製剤の長期安全性と副作用リスク因子に関する疫学研究

研究課題名（英文） A epidemiological study of long-term safety of biological disease-modifying antirheumatic drugs for patients with rheumatoid arthritis and risk factors for adverse drug reactions.

研究代表者

針谷 正祥（HARIGAI MASAYOSHI）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教員

研究者番号：20238207

研究成果の概要（和文）：関節リウマチ（RA）領域における生物学的製剤の中・長期安全性を解析した。REAL 研究では TNF 阻害薬開始 1 年間および 3 年間の重篤感染症発現リスクを解析し、TNF 阻害薬使用が有意なリスク因子であることを明らかにした。SECURE 研究ではインフリキシマブまたはエタネルセプトの投与によって悪性腫瘍のリスクは上昇しないことを明らかにした。また、REAL 研究で捕捉された関節リウマチ患者の薬剤有害事象データについて医療費推計を行った。以上の結果から、日本人 RA 患者における生物学的製剤の中・長期安全性の基礎的なデータが初めて明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：We implemented this project to clarify mid- to long-term safety of biological disease modifying antirheumatic drugs (biologics) in Japanese RA patients and to evaluate benefit-risk balance of these drugs. In the REAL study, we identified the use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors as a significant risk factor for serious infection in Japanese RA patients. SECURE study revealed that risks for all malignancies, non-hematopoietic malignancies, and hematopoietic malignancies were not increased in Japanese RA patients given TNF inhibitors. We also performed pharmaco-economical study to calculate the medical cost for serious adverse events which were observed in the REAL study. These data provided solid and useful evidences for mid- to long-term safety of biologics in Japanese RA patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2009 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2010 年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	13,000,000	3,900,000	16,900,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 応用薬理学

キーワード：(1) 生物学的製剤 (2) TNF 阻害薬 (3) 関節リウマチ (4) 薬剤疫学 (5) 安全性
(6) 患者登録システム (7) 重篤有害事象

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) は人口の約 1% が罹患する原因不明の多関節炎で、疾患コントロールが不良の場合には関節破壊が発症後 2 - 3 年で比較的急速に進行し、身体機能の低下をもたらす慢性炎症性疾患である。RA の治療体系は、生物学的製剤の導入によってパラダイムシフトを迎え、わが国ではすでに 5 剤の生物学的製剤が上市されている。これらの生物学的製剤は非常に優れた抗リウマチ作用・関節破壊進行抑制作用を有する一方で、使用患者において日和見感染症・悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍などの重篤な有害事象の発生が報告されていると共に、これらの有害事象の発生頻度には民族差のある可能性が示唆されている。

我々は、infliximab 使用 RA 患者におけるニューモシスチス肺炎に対する有効な対策を策定するために共同研究組織を立ち上げ、全国から 21 例の症例を集積し、ケース・コントロール研究を実施した。その結果、90% 以上の症例が infliximab 開始半年以内にニューモシスチス肺炎を発症すること、高齢 (65 歳以上)、肺疾患の既往・合併あり、副腎皮質ステロイドホルモン 6mg/日以上内服の 3 項目がニューモシスチス肺炎発症を予測する重要なリスク因子であることを 2007 年に *New England Journal of Medicine* に報告した。

一方、生物学的製剤の臨床試験のメタ解析では、infliximab および adalimumab はプラセボと比較して悪性腫瘍発現のオッズ比を 3.3 (95%信頼区間 1.2-9.1) に上昇させ、低用量 (オッズ比 1.4 [95%信頼区間 0.3-5.7]) に比較して高用量 (オッズ比 4.3 [95%信頼区間 1.6-11.8]) でより上昇させると報告されている。

本格的な biological era (生物学的製剤の時代) の到来を間近に控えながら、わが国には日和見感染症・悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍などの重篤な有害事象の発症を継続的・組織的に監視し、これらの生物学的製剤のリスク・ベネフィットバランスを明らかにするための薬剤疫学的研究基盤が大きく立ち遅れている。

そこで、本領域における全国的規模のデータ収集体制を構築・運用し、蓄積されたデー

タベースを解析し、その結果を薬剤の適正使用に還元することを目的として、「関節リウマチにおける生物学的製剤の長期安全性と副作用リスク因子に関する疫学研究」を立案した。

2. 研究の目的

本研究の主要目標は次の 5 点に集約される。第 1 に、全国規模の 2 種類の RA 患者登録システムを運用し、2 種類のデータベースを構築することである。1 つは重篤な有害事象に特化したデータベース、もう 1 つは悪性腫瘍と生存・死亡に特化したデータベースである。第 2 に、生物学的製剤使用 RA 患者と非使用患者を比較し、重篤な有害事象の頻度および内容と、そのリスク因子を同定することである。第 3 に、生物学的製剤使用 RA 患者における悪性腫瘍、特に悪性リンパ腫の発現頻度を生物学的製剤非使用 RA 患者と比較し、そのリスク因子を同定することである。第 4 に、生物学的製剤が高額な薬剤であることを考慮し、このような重篤な有害事象の発現が費用対効果に及ぼす影響を薬剤経済学的に検討することである。

これらの結果から、日本人 RA 患者における生物学的製剤の長期安全性とそのリスクマネージメントに関する初めてのデータが得られることになる。

3. 研究の方法

(1) 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)

① 患者登録基準、データ収集方法、観察項目

東京医科歯科大学薬害監視学講座内に設置した REAL 研究本部が本研究の実務を担当する。研究参加医療機関では、(i) アメリカリウマチ学会の 1987 年分類基準によって RA と診断される患者、(ii) 研究参加の文書同意が得られた患者、(iii) 生物学的製剤を開始・変更または DMARD を開始・変更・追加した患者、を満たす症例を REAL Web サイトに登録し、登録時 (薬剤開始時) および以降 6 ヶ月ごとに患者データを入力・送信した。REAL 研究本部では送信されたデータを専任の事務員・研究者が確認・固定し、データベース化した。研究全体で合計 2000 例 (各群

1000 例ずつ) の症例を目標に登録を進めた。研究に用いる Web システムは既に完成・稼働しているが、維持・修正を継続的に行った。本研究で収集したデータ項目を以下に示す。

- (ア) 登録時：イニシャル、患者 ID (研究本部には非表示)、性別、生年月日、治療群 (生物学的製剤または DMARD) と薬剤名・開始日、医療機関名、担当医師名
- (イ) 初回入力フォーム：RA 関連の患者背景、既往歴、合併症、RA 活動性 (DAS28 各項目)、治療内容、検査データ
- (ウ) 経過入力フォーム：RA 活動性 (DAS28 各項目)、治療内容、検査データ、重篤な有害事象の有無と内容

② 統計解析

REAL の評価項目は重篤有害事象の種類と発現頻度の治療群間 (生物学的製剤 vs. DMARD) (人・年換算) での比較および、重篤感染症リスクの解析である。REAL では、背景因子・疾患活動性・治療内容を詳細に収集するので、ポワソンモデル等を用いて重篤感染症のリスク因子を統計学的に解析した。

- (2) 生物学的製剤使用関節リウマチ患者の長期安全性研究 (SECURE 研究)

① 患者登録基準、データ収集方法、観察項目

東京医科歯科大学薬害監視学講座内に設置した SECURE 研究本部が本研究の実務を担当した。全例市販後調査 (全例 PMS) にエントリーした症例の医療機関に SECURE への参加を依頼した。各医療機関は SECURE 研究専用 Web サイトから対象患者を登録し、登録時 (=本研究の観察開始時) のデータを SECURE Web サイトから入力・送信した。各患者の追跡期間は登録後 5 年間とし、その後は 1 年ごとに患者データを同様に入力・送信した。SECURE 研究本部では送信されたデータを専任の事務員・研究者が確認・固定し、データベース化した。本研究で収集したデータ項目を以下に示す。

- (ア) 登録時：登録年月日、医療機関名、診療科名、患者イニシャル、性別、生年月日、PMS-ID、PMS で使用した生物学的製剤の開始年月日と薬剤名、これまでに使用した生物学的製剤名
- (イ) 観察開始時：PMS 前に使用した生物学的製剤の開始年月日と薬剤名、人種、対象疾患、患者の生存・死亡・追跡不能、死因、血液悪性腫瘍の有無、血液悪性腫瘍以外の悪性腫瘍の有無
- (ウ) 観察開始後 2-5 年：過去 1 年間に使用した生物学的製剤の種類と投与期間、患者の生存・死亡・追跡不能、死因、血

液悪性腫瘍の有無、血液悪性腫瘍以外の悪性腫瘍の有無

- (エ) 悪性腫瘍発現時の 2 次調査：RA に関する詳細な治療内容、活動性、悪性腫瘍の組織診断名、確定診断日、推定発病日、転帰、病理組織診断の内容

② 統計解析

SECURE 研究の主要評価項目は悪性リンパ腫の標準化発現比および病理学的分類とした。副次的評価項目として、5 年生存率、血液腫瘍および非血液腫瘍標準化発現比、悪性腫瘍の種類と割合、悪性腫瘍が死因に占める割合を検討した。

(3) 薬剤経済学的検討

本研究の 3 年目に、REAL 研究から得られた重篤な有害事象の発現件数、種類などを用いて、生物学的製剤の有害事象に伴う医療経済学的検討を実施した。

4. 研究成果

- (1) 生物学的製剤開始から 1 年以内の重篤感染症リスク因子の解析

REAL 登録 RA 患者 1144 名の観察開始から 1 年間のデータを用いてインフリキシマブ (IFX) またはエタネルセプト (ETN) 使用と重篤感染症発現リスクの関連を検討した。観察期間は TNF 阻害薬 (IFX または ETN) 曝露群 592.4 患者・年 (PY)、生物学的製剤非曝露群 454.7PY。重篤感染症発現率は TNF 阻害薬曝露群 6.42/100PY、非曝露群 2.64/100PY、非調整発現率比は 2.43 (95% 信頼区間 1.27-4.65) であった。多変量解析の結果、表 1 の因子が重篤感染症発現に関連する独立したリスク因子として同定され、TNF 阻害薬使用は重篤感染症リスクを 2.37 倍に増加させることが明らかとなった。

表 1. 生物学的製剤開始から 1 年以内の重篤感染症リスク因子

	相対リスク (95% 信頼区間)	p 値
TNF 阻害薬使用	2.37 (1.11-5.05)	0.026
年齢 10 歳増加	1.82 (1.32-2.52)	0.00031
慢性肺疾患合併	2.61 (1.38-4.94)	0.0031
Stage III または IV (vs. Stage I または II)	2.07 (1.07-3.97)	0.030
MTX 投与量 (>8.0 mg/週)	2.61 (1.40-4.86)	0.0024
DAS28 (3/CRP)	0.87 (0.66-1.14)	0.31
PSL 投与量 (>7.5 mg/日)	1.21 (0.58-2.55)	0.61

- (2) 生物学的製剤開始から 3 年以内の重篤感染症リスク因子の解析

REAL 登録 RA 患者 1298 名の観察開始から 3

年間のデータを用いてインフリキシマブ (IFX) またはエタネルセプト (ETN) 使用と重篤感染症発現リスクの関連を検討した。観察期間は TNF 阻害薬 (IFX または ETN) 曝露群 1480.1 患者・年 (PY)、生物学的製剤非曝露群 1104.1PY。全ての重篤有害事象発現率は TNF 阻害薬曝露群 14.39/100PY、非曝露群 8.60/100PY、非調整発現率比は 1.67 (95%信頼区間 1.31-2.13) であった。重篤感染症発現率は TNF 阻害薬曝露群 5.54/100PY、非曝露群 2.72/100PY、非調整発現率比は 2.04 (95%信頼区間 1.34-3.10) であった。多変量解析の結果、表 2 の因子が重篤感染症発現に関連する独立したリスク因子として同定され、TNF 阻害薬使用は重篤感染症リスクを 1.98 倍に増加させることが明らかとなった。

表 2. 生物学的製剤開始から 3 年以内の重篤感染症リスク因子

	相対リスク (95% 信頼区間)	p 値
TNF 阻害薬使用	1.98 (1.25-3.21)	0.00415
年齢 10 歳増加	1.45 (1.21-1.77)	<0.001
慢性肺疾患合併	1.78 (1.16-2.71)	0.00804
糖尿病合併	1.21 (0.70-1.99)	0.483
平均 MTX 投与量 (>8.0 mg/週)*	2.16 (1.17-3.91)	0.0121
平均 DAS28 (3/CRP)*	1.35 (1.04-1.73)	0.0220
平均 PSL 投与量 (>10 mg/日)*	2.51 (1.10-5.55)	0.0251

*各患者における観察期間中の平均値を用いた

(3) 生物学的製剤使用 RA 患者における悪性腫瘍発現リスクの解析

SECURE 研究登録患者から、過去あるいは現在、IFX または ETN の投与を受けている RA 患者 7740 名、20367 PY を対象に、TNF 阻害薬使用と悪性腫瘍発現の関連性を、2010 年 3 月に固定したデータを使用して検討した。観察期間は 1 剤目の生物学的製剤開始から 2010 年 3 月に最も近いデータ入力時点までとし、死亡患者、追跡不能患者はそれぞれの時点までとした。88.8%の患者はフォローアップ中、2.7%は死亡、8.5%は追跡不能であった。女性が 81.1%で、1 剤目の生物学的製剤開始平均年齢は 56.1 歳、1 剤目開始時からの平均観察期間は 32.0 カ月であった。これまでに使用した生物学的製剤数は 1 剤 78.9%、2 剤 18%、3 剤 2.8%、4 剤 0.3%で、各生物学的製剤の累積使用患者数は IFX 4384 人、ETN 4521 人、ADA 217 人、TCZ 499 人であった。

観察期間中に同定された悪性腫瘍の件数および直接法による年齢調整標準化発現率 (ASR) を表 3 に示した。全体で 131 件が報告され、造血器悪性腫瘍 32 件、非造血器悪

性腫瘍 99 件であり、前者の内訳は悪性リンパ腫 29 件、白血病 2 件、多発性骨髄腫 1 件であった。全ての悪性腫瘍について既報の日本人 RA 患者 (98.5%は生物学的製剤非使用) データ (Yamada et al. Rheumatol Int, 2010) と年齢調整発現率 (ASR) で比較すると有意差を認めなかった (非造血器・造血器悪性腫瘍の ASR の既報データなし。SIR は後述)。非造血器悪性腫瘍の内訳を表 4 に示した。

表 3. IFX または ETN を 1 度でも投与された RA 患者の観察期間中に同定された悪性腫瘍

	全件数	男性	女性
	ASR	ASR	ASR
全ての悪性腫瘍	131 (1.7%) 603.7	94 (1.5%) 698.5	37 (2.5%) 451.8
非造血器悪性腫瘍	99* (1.3%) 505.3	70 (1.1%) 593.1	29 (2.0%) 359.8
造血器悪性腫瘍	32* (0.4%) 98.5	24 (0.4%) 105.4	8 (0.5%) 92.0

*2 名の患者が重複癌を発現した。それぞれ、子宮癌と卵巣癌、悪性リンパ腫と甲状腺癌であった。

表 4. IFX または ETN を 1 度でも投与された RA 患者の観察期間中に同定された非造血器悪性腫瘍

種類	件数	種類	件数
消化器系悪性腫瘍	32	乳腺の悪性腫瘍	9
呼吸器系悪性腫瘍	16	皮膚の悪性腫瘍	6
肝・胆・膵悪性腫瘍	9	内分泌系悪性腫瘍	5
泌尿器系悪性腫瘍	19	原発不明の悪性腫瘍	3

国立がんセンターから発表されている日本の一般人口における発がん率を用いて全ての悪性腫瘍、全ての非造血器悪性腫瘍、全ての造血器悪性腫瘍、悪性リンパ腫について男女別に SIR を算出した。造血器悪性腫瘍および悪性リンパ腫の SIR 上昇を認めたが、悪性リンパ腫の SIR は前述の既報の日本人 RA 患者データにおいても上昇しており、両者に有意差を認めなかった。

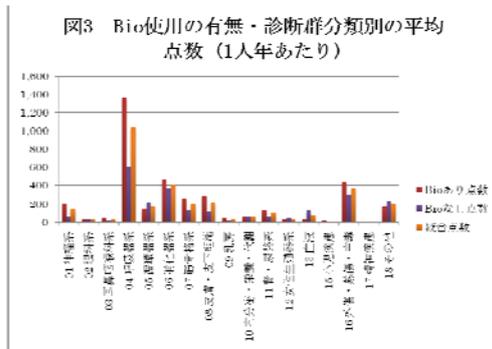
表 5. IFX または ETN を 1 度でも投与された RA 患者における標準化発現比

	女性	男性
全ての悪性腫瘍	0.99 (0.79-1.19)	0.83 (0.58-1.10)
非造血器悪性腫瘍	0.77 (0.60-0.96)	0.68 (0.44-0.93)
造血器悪性腫瘍	5.07 (3.17-7.18)	4.29 (1.61-7.51)
悪性リンパ腫	8.21 (5.00-11.8)	5.91 (1.97-10.83)

(4) REAL データベースにおける重篤有害事象の医療経済学的検討

REAL 研究で捕捉された関節リウマチ患者の薬剤有害事象データについて、医療経済学的評価の基礎となる医療費推計を行った。有害事象の疾患名を参考にDPCコードを付与した上で、2010年4月改訂の診断群分類別の平均入院医療費（平均在院日数まで入院した際に発生する保険点数）を算出した。

2,584人年（生物学的製剤使用：1,480人年、非使用：1,104人年）中で322件の有害事象が確認された。このうちDPCコードの付与がない、コードが付与されていても出来高払いになっている等の理由で平均医療費を算出できない39件を除外し、283件について解析を実施した。有害事象1件あたりの平均費用は267,010±109,440円（Mean±SD）で、生物学的製剤使用群（197件）では266,150±112,120円、非使用群（86件）では268,970円±103,620円であった。1件あたりの平均費用は、生物学的製剤の使用状況で差はなかった。1人年あたりの有害事象の期待コストに換算すると、全症例では1人年あたり33,300円、生物学的製剤使用例では39,600円、非使用例では24,900円となった。図に、1人年あたりの有害事象の期待コストを、診断群分類別にまとめたものを示す。いずれの群でも、呼吸器系、消化器系、外傷・熱傷・中毒の順に期待コストが高かった。



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〕（下記含む英9件、和30件、計39件）

1. Komano Y, Harigai M, Koike R, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: A retrospective review and case-control study of 21 patients. Arthritis Rheum. 61(3):305-12, 2009
2. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. J Rheumatol. May; 36(5):898-906, 2009

3. 73. Koike R, Harigai M, Atsumi T, et al. 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):351-357, 2009
4. Yamazaki H, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole use for PCP prophylaxis. J Rheumatol, in press.
5. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, et al. The REAL database reveals no significant risk for serious infection during treatment with methotrexate over 8 mg/week in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol, [Epub ahead of print](19人中19番目)
6. 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 Jan.25[Epub ahead of print]
7. Koike R, Tanaka M, Komano Y, et al. Tacrolimus-induced Pulmonary Injury in Rheumatoid Arthritis Patients. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2011, in press. (20人中20番目)
8. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. Incidence and risk factors for serious infection in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors; a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-Term Safety (REAL). J Rheumatol, in press. (24人中24番目)
〔学会発表〕（計70件、国際学会および招請講演のみを記載）
- 国際学会（下記を含む計7件）
1. Komano Y, et al. 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, Copenhagen, Denmark, June, 2009
2. Tanaka M, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology, Copenhagen, Denmark, June, 2009
3. Koike T, Harigai M, et al. Post-Marketing Surveillance Program of Tocilizumab for RA in Japan-Interim Analyses of 3,881 Patients., American College of Rheumatology 74th Annual Scientific Meeting, 2010.1, Atlanta, Georgia, An Official Journal of the American College of Rheumatology, 62, 168
- 招請講演（下記を含む63件）
1. Harigai M, Evidence, experience and perspective of the treatment of rheumatoid

arthritis patients with tocilizumab. Hong Kong Pharmacy Conference 2010(23rd-24th January,2010), 2010.1, Hong Kong

2. Harigai M. TNF antagonists in rheumatoid arthritis and risk of malignancy – results from the SECURE study. International Symposium for Safety of Biologics in Patients with Rheumatoid Arthritis -Merging evidence from large-scale cohort studies in Japan and overseas-, 2010.10, Tokyo

[図書] (計 9 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/grad/phv/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

針谷正祥 (HARIGAI MASAYOSHI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：20238207

(2) 研究分担者

宮坂 信之 (MIYASAKA NOBUYUKI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30157622

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

南木 敏宏 (NANKI TOSHIHIRO)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：00282749

渥美 達也 (ATSUMI TATSUYA)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：20301905

岳野 光洋 (TAKENO MITSUHIRO)

横浜市立大学・医学(系)研究科(大学院)・准教授

研究者番号：50236494

亀田 秀人 (KAMEDA HIDETO)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：00265795

斉藤 和義 (SAITO KAZUYOSHI)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30279327

藤井 隆夫 (FUJII TAKAO)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：70255462

津谷 喜一郎 (TSUTANI KIICHIRO)

東京大学・大学院薬学系研究科・特任教授

研究者番号：80142040

沢田 哲治 (SAWADA TETSUJI)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50235470

田村 直人 (TAMURA NAOTO)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20227284

當間 重人 (TOHMA SHIGETO)

国立病院機構・相模原病院・部長

研究者番号：50207528

川上 純 (KAWAKAMI ATSUSHI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：90325639

林 太智 (HAYASHI TAICHI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：88907027

(3) 連携研究者

中村好宏 (NAKAMURA TAKAHIRO)

防衛医科大学校・医学教育部・准教授

研究者番号：60415255