

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860390

研究課題名(和文) 関節リウマチ患者登録システムと保険データベースによる分子標的治療薬の薬剤疫学研究

研究課題名(英文) Pharmacoepidemiological study for the safety of the molecular targeted therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA) using the RA patient registry and the claims data

研究代表者

酒井 良子 (SAKAI, Ryoko)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：30631981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：REALを用いて、関節リウマチ(RA)患者におけるトシリズマブ(TCZ)の1年間の安全性を検討した。TNF阻害薬使用群に対するTCZ群(n=302)の重篤有害事象および重篤感染症(SI)のリスクはいずれも有意ではなかった。同データベースを用いて、生物学的製剤使用患者における罹病期間とSIとの関連性を検討した。長期罹患患者群(vs. 早期RA患者群)のリスクは有意ではなかった。保険データベースを用いて、RA群と非RA群での合併症有病率を比較した結果、調査対象のいずれの合併症の有病率は、RA群の方が有意に高く、背景因子で調整後も虚血性心疾患・脳梗塞とRAに有意な関連性が認められた。

研究成果の概要(英文)：We assessed the risk for serious adverse events (SAE) and serious infections (SI) during first year of the treatment in patients with RA starting tocilizumab or TNF inhibitor using the REAL. The multivariate analysis revealed that treatment with TCZ was not associated with higher risk for SAE [hazard ratio (HR) 1.3, 95% CI 0.8-2.2] or SI (HR 2.2, 95% CI 0.9-5.4). In the REAL, we evaluated effect of disease duration on safety of biologics in patients with RA. The multivariate analysis showed that HR (long-standing RA vs. early RA) was not significantly associated with SI (HR 1.2 [0.7-2.3]). We compared the prevalence of comorbidities between RA cases and non-RA cases using Japanese health insurance database. We found that prevalence of all the investigated comorbidities in the RA group was significantly higher compared to the non-RA group and that RA was significantly associated with cardiovascular comorbidities after adjusting for covariates.

研究分野：関節リウマチにおける薬剤疫学

キーワード：薬剤疫学 関節リウマチ 分子標的薬 安全性 感染症 合併症

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) は持続性で骨びらんを伴う滑膜炎を特徴とする全身性の炎症性疾患である。近年、生物学的製剤の導入により、その薬物治療は劇的に進歩し、寛解導入とその維持が可能となった。生物学的製剤は、臨床試験において優れた関節破壊抑制効果を有することが明らかになっている。しかしその一方で感染症や悪性腫瘍などの重篤な有害事象 (SAE) との関連性が示唆されている¹。これまで、東京医科歯科大学大学院薬害監視学講座では、我が国における生物学的製剤の安全性に関するエビデンスを確立するため、日本人 RA 患者登録システム (REAL) を構築・運用し、生物学的製剤の安全性などの研究成果を発表してきた²⁻⁴。

2. 研究の目的

本研究では RA 患者登録システムを用いて、日本人 RA 患者における生物学的製剤を含む分子標的薬の安全性に関するエビデンスを確立させることを目的とした。申請時に計画した具体的な研究項目は、REAL を用いた生物学的製剤の安全性の解析 我が国の保険データベースを用いた、RA 治療薬の使用実態と安全性の解析 近年の RA 治療の劇的な進歩に合わせて改編した患者登録システム (CORRECT) を用いた分子標的薬の有効性と安全性の解析であった。

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)

トシリズマブ (TCZ) 開始後 1 年間の TNF 阻害薬 (TNFI) と比較した安全性の解析

解析対象症例は REAL のフォローアップデータが得られた患者のうち、一度でも TNFI (インフリキシマブ [IFX]、エタネルセプト [ETN]、アダリムマブ [ADA]) または TCZ を投与された患者 (TNFI 群、TCZ 群) とした。解析対象期間は TNFI または TCZ を投与開始してから 1 年間とし、死亡、追跡不能日までとした。解析対象症例のベースラインの人口統計学的項目 (年齢・性別・合併症・既往症、喫煙歴など) および RA に関連する臨床的項目 (RA の罹病期間・治療歴・疾患活動性・治療内容・検査データなど) を群別に記述し、各項目について統計学的手法を用いて比較した。報告された全ての SAE の詳細を RA 専門医と共に吟味し、重篤度の妥当性を判断した。観察期間と確定した SAE の発件数および分類を用いて各薬剤使用群の SAE の発生率 (/100 人年) (IR) および粗発生率比 (IRR) を 95% 信頼区間を含めて算出した。TNFI と比較した TCZ 使用時の重篤な感染症 (SI) 発生リスク及び SI 発生に有意に関連する他の因子を Cox 比例ハザード分析を用いて同定した。

早期 RA 患者と長期罹患患者の安全性の比較検討

解析対象症例は REAL のフォローアップデータが得られた生物学的製剤 (IFX、ETN、ADA、TCZ、アバタセプト) 使用患者のうち、登録時の RA 罹病期間が 2 年以内の患者を早期 RA 患者 (early RA)、E 群とし、それ以外の症例は長期罹患患者 (long-standing RA)、L 群とした。解析対象期間は REAL に登録されてから 3 年、死亡、追跡中止日までとした。解析対象症例の REAL 登録時の人口統計学的項目および RA に関連する臨床的項目を群別に記述し、各項目について統計学的手法を用いて比較した。報告された全ての SAE の内容をリウマチ専門医と共に吟味し、重篤度の妥当性を判断後、適切に分類し、観察期間と SAE の発件数を用いて IR および IRR を 95% 信頼区間を含めて算出した。E 群および L 群における SAE 発生者と非発生者における背景因子の比較を行い、背景因子を調整した上で、E 群に対する L 群の重篤な感染症の発生リスクを Cox 比例ハザード分析を用いて算出した。

(2) 保険データベースを用いた RA 患者の合併症の有病率に関する検討

我が国の保険データベース、Japan Medical Data Center Claims data (JMDC claims data) の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2011 年 6 月から 2012 年 5 月に継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中に RA の診断名 (ICD10 コード: M05, M060, M062, M063, M068, M069) が 2 回以上、2 ヶ月以上の間隔を置いて付与された 18 歳以上の被登録者を RA 患者とした。非 RA 対照者は、同期間中に継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中に RA の診断名が一度も付与されなかった被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢 (± 5 才)、性別、合併症の調査期間でマッチングした 10 例とした。合併症の調査期間は最大 12 ヶ月間とし、調査開始年月は、同期間中に初めて RA 診断名が付与された年月 (flag month) の 6 ヶ月前とし、調査終了年月は、flag month から 5 ヶ月後までとした。調査対象期間内に一度でも各合併症 (虚血性心疾患 [狭心症 [ICD10 コード: I20] または急性心筋梗塞 [ICD10 コード: I21] またはその他の慢性虚血性心疾患 [ICD10 コード: I25]]、脳梗塞 [ICD10 コード: I63]、高血圧性疾患 [ICD10 コード: I10-15]、脂質異常症 [ICD10 コード: E78]、糖尿病 [ICD10 コード: E10-14] の診断名が付与されかつ当該合併症の治療薬が一度でも処方された場合に当該合併症を有すると定義した。各合併症の治療薬は研究開始時に定義した。各群の合併症の有病率と未調整オッズ比を算出し、虚血性心疾患と脳梗塞の非 RA 症例に対する RA 症例の調整済みオッズ比の算出にはロジスティック回帰分析を用いた。

(3) CORRECT を用いた RA 患者における分子標的薬の有効性と安全性に関する中間解析

平成 27 年 1 月 14 日時点でデータ入力完了し、データが固定されてフォローアップデータが得られた 327 名(分子標的薬群[TT 群]:172 名、TT 非曝露群[メトトレキサート、MTX 群]:155)名の患者背景因子および観察開始一年間の治療反応性の推移、SAE の内訳と件数を集計した。

4. 研究成果

(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)

TCZ 開始後 1 年間の TNFI と比較した安全性の解析

解析対象は 606 名 (TCZ 群 302 名、224.7PY; TNFI 年群 304 名、231.0PY) で、平均観察期間 (平均値 ± 標準偏差) は、TCZ 群で 0.74 ± 0.34 年、TNFI 年群で 0.76 ± 0.33 年だった。

TCZ 群は TNFI 群と比較して、有意に罹病期間が長く ($p < 0.001$)、病期が進行した患者 ($p < 0.001$) や Steinbrocker の Class 分類が 3 以上の患者の割合 ($p = 0.005$)、過去に使用した DMARDs の数が 3 つ以上の患者の割合が有意に高かった ($p = 0.034$)。メトトレキサート (MTX) の使用率は (TCZ 群で 53.0%、TNFI 群で 85.5%)、TNFI 群と比較して TCZ 群の方が有意に低い一方で ($p < 0.001$)、経口副腎皮質ステロイドの使用率は有意に高かった ($p < 0.001$)。慢性呼吸器合併症 ($p = 0.128$) や糖尿病の合併率 ($p = 0.873$) などの合併症を有する患者の割合は両群で有意な差は認められなかった ($p = 0.069$)。

全ての SAE の IR は TCZ 群では 21.4 (15.9-28.1)、TNFI 群では 14.7 (10.4-20.3) であり、IRR は 1.45 (0.94-2.25) と TCZ 群における SAE の発生率は TNFI 群と比較して高い傾向だったが統計学有意差は認められなかった。SAE のうち、感染症が両群で最も多く報告され、TCZ 群では 24 件 (IR 10.7 [7.02-15.6])、TNFI 群では 7 件 (IR 3.03 [1.35-5.95])、IRR は 3.52 (1.52-8.18) だった。

Cox 比例ハザードモデルを用いて、患者背景因子で調整し、SAE および SI の調整済みリスクを検討した。その結果、TNFI 群と比較した TCZ 群の SAE の HR (95%信頼区間) は 1.28 (0.75-2.19) であり、統計学的有意差は認められなかった (表 1)。有意であった因子および HR は、年齢 (10 歳増加あたり) 1.47 (1.15-1.88)、合併症を有していること 1.86 (1.07-3.24)、PSL \geq 5mg/日の使用 1.72 (1.01-2.93) だった。TNFI 群と比較した TCZ 群の SI の HR (95%信頼区間) は 2.23 (0.93-5.37) と SI のリスクを上昇させる傾向であったが統計学的有意差は認められなかった (表 2)。有意であった因子および HR は、PSL \geq 5mg/日の使用 2.26 (1.02-5.01) だった。

本研究は実臨床において、TCZ と TNFI を直接比較した初めての報告である。我が国では世界に先駆けて TCZ が RA 治療薬として使用されてきた。TCZ の中・長期安全性のエビデンスを示すことは、我が国に課せられた課題と言える。本研究は、生物学的製剤の正しい薬剤選択に繋がる、臨床上極めて意義のある研究である。

表 1 重篤な有害事象の調整済みリスク

因子	調整済みハザード比	p 値
年齢 (10 歳増加毎)	1.47 (1.15-1.88)	0.002
女性	0.74 (0.40-1.38)	0.345
DAS28CRP(3)	1.06 (0.98-1.14)	0.151
合併症	1.86 (1.07-3.24)	0.029
PSL \geq 5mg/日*	1.72 (1.01-2.93)	0.047
Steinbrocker の Class 分類	1.37 (0.77-2.43)	0.287
TCZ (vs. TNFI)	1.28 (0.75-2.19)	0.370

*経口副腎皮質ステロイド投与量は PSL 換算投与量で計算

表 2 重篤な感染症の調整済みリスク

因子	調整済みハザード比	p 値
年齢 (10 歳増加毎)	1.34 (0.95-1.89)	0.093
女性	3.27 (0.77-13.98)	0.110
合併症	2.20 (0.95-5.11)	0.067
PSL \geq 5mg/日*	2.26 (1.02-5.01)	0.046
TCZ (vs. TNFI)	2.23 (0.93-5.37)	0.074

*経口副腎皮質ステロイド投与量は PSL 換算投与量で計算

早期 RA 患者と長期罹患患者の安全性の比較検討

解析対象は 1,393 名 (E 群 301 名、637.7 患者・年 (PY); L 群 1092 名、2242.8PY) で、平均観察期間 (平均値 ± 標準偏差) は、E 群で 2.12 ± 0.94 年、L 群で 2.05 ± 1.03 年だった。

L 群は E 群と比較して、有意に高齢で ($p = 0.002$) Steinbrocker の stage 分類が III 以上の患者の割合 ($p < 0.001$) や Class 分類が 3 以上の患者の割合が高かった ($p < 0.001$)。過去の生物学的製剤投与歴を有する患者の割合 ($p < 0.001$) や過去に使用した DMARDs の数が 3 つ以上の患者の割合 ($p < 0.001$) も E 群と比較して L 群で有意に

多かった。生物学的製剤の種類は両群で差が認められ、E群ではIFXの使用率が(E群; 46.2%、L群; 30.9%)、L群ではETNの使用率が(E群; 25.6%、L群; 39.7%)有意に高かった。MTXの使用率はE群で有意に高く($p < 0.001$)、平均投与量も有意に多い一方で($p = 0.037$)、経口副腎皮質ステロイドの使用率はE群で有意に低かった($p < 0.001$)。肺疾患の合併率はE群と比較してL群で有意に高く($p = 0.008$)、その他の合併症については両群で有意な差は認められなかった。

IRR(L群 vs. E群)はSAE(1.88[1.39-2.54])およびSI(2.17[1.31-3.60])で有意に高いことが明らかになった。次に、Cox比例ハザードモデルを用いて患者背景因子で調整し、罹病期間とSIとの関連性を検討した結果、L群(vs. E群)のハザード比(95%CI)は1.22(0.67-2.25)と有意なリスク因子とはならなかった。SIの有意なリスク因子およびHR(95%信頼区間)として、高齢であること(1.32[1.17-1.48])、SteinbrockerのStage分類(III or IV)(1.64[1.01-2.50])、肺合併症を有すること(1.67[1.11-2.51])が抽出された。

我が国の生物学的製剤使用RA患者の平均年齢は約60歳、平均罹病期間は8-10年であり、大半の患者が既に関節破壊が進行している⁵⁻⁸。本研究は、早期治療を推進すると同時に長期罹患患者をいかに安全に治療するかという課題に対して貴重なエビデンスを提供すると考えられる。

表3 重篤な感染症の調整済みリスク

因子	調整済みハザード比	p値
年齢(10歳増加毎)	1.32 (1.17-1.48)	<0.001
女性	0.68 (0.40-1.15)	0.148
SteinbrockerのStage分類	1.64 (1.01-2.50)	0.022
過去に使用した抗リウマチ薬の数>3	1.21 (0.83-1.77)	0.318
肺合併症	1.67 (1.11-2.51)	0.013
PSL \geq 5mg/日*	1.40 (0.98-2.02)	0.069
L群(vs. E群)	1.22 (0.67-2.25)	0.515

*経口副腎皮質ステロイド投与量はPSL換算投与量で計算

(2) 保険データベースを用いたRA患者の合併症の有病率に関する検討

Japan Medical Data Center Claims dataを用いて、研究方法に記載した方法で2,762人(男716人、女2,046人)のRA患者を同定した。非RA対照者として、RA患者に対し、年齢(± 5 才)、性別、合併症の調査期間でマッチングした27,620名をランダムに選択した。平均

年齢はRA群で50.4 \pm 11.3歳、非RA群で50.0 \pm 11.1歳、60歳以上の割合はそれぞれ20.6%、23.2%だった。女性の割合は両群共に74.1%だった。虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、脂質異常症、糖尿病の有病率と非RA群に対するRA群の未調整オッズ比を表4に示す。解析したすべての合併症の有病率は、非RA群よりもRA群で有意に高値であった。また、男女別でRA群と非RA群で合併症の有病率を比較したところ、解析した全ての合併症の有病率は男女共にRA群で有意に高かった。RAと合併症の関連性を明らかにするため、虚血性心疾患と脳梗塞の非RA症例に対するRA症例の調整済みオッズ比を、条件付ロジスティック回帰分析を用いて算出した(表5)。その結果、虚血性心疾患では1.97(1.54-2.51)、脳梗塞では3.06(2.20-4.24)であり、RAとこれらの合併症の有意な関連性が示された。

本研究は、RA患者の心血管系疾患などの合併症の有病率を非RA対照者と比較検討したアジアで初めての報告である。心血管系疾患の発現には人種や生活習慣など多様な因子が関与するため、我が国におけるこれらの合併症の有病率を明らかにすることは合併症を考慮したRA治療マネジメント確立にとって極めて有用である。今後は、実臨床における合併症を考慮したRAの治療マネジメントに繋げるため、本研究結果を基にさらなる詳細な検討を行う必要がある。

表4 合併症の有病率とオッズ比

合併症	RA群	非RA群	オッズ比
虚血性心疾患	5.00 (4.24-5.87)	1.35 (1.22-1.49)	3.84 (3.15-4.69)
脳梗塞	2.50 (1.98-3.15)	0.63 (0.55-0.73)	4.02 (3.03-5.32)
高血圧性疾患	23.6 (22.0-25.2)	8.99 (8.66-9.33)	3.12 (2.83-3.44)
脂質異常症	20.1 (18.7-21.7)	7.28 (6.98-7.60)	3.21 (2.89-3.56)
糖尿病	6.05 (5.22-7.00)	2.47 (2.30-2.66)	2.54 (2.13-3.02)

表5 RA と合併症との関連性

因子	虚血性心疾患	脳梗塞
RA	1.97 (1.54-2.51)	3.06 (2.20-4.24)
高血圧性疾患	12.5 (9.57-16.4)	6.17 (4.27-8.92)
脂質異常症	2.83 (2.22-3.61)	2.97 (2.12-4.16)
糖尿病	1.43 (1.05-1.95)	2.08 (1.39-3.13)

(3) CORRECT を用いた RA 患者における分子標的薬の有効性と安全性に関する中間解析

平成 27 年 1 月 14 日時点でデータ入力完了し、データが固定されてフォローアップデータが得られた 327 名 (TT 群: 172 名、MTX 群: 155) の年齢の中央値および女性の割合は MTX 群で 63 歳、80.0% TT 曝露群で 64 歳、84.9% と同等だった。罹病期間の中央値は MTX 群で 0.42 年、TT 曝露群で 3.04 年と、MTX 群で有意に罹病期間が短かった ($p < 0.001$)。Stage III または IV の患者の割合、および Class3 または 4 の患者の割合は MTX 群で 10.3%、5.2%、TT 群で 31.4%、18.6% といずれも TT 群で有意に高かった。何らかの合併症を有する患者の割合は、TT 群で有意に高く (MTX 群: 56.1%、TT 群: 66.9%、 $p = 0.046$)。合併症のうち、間質性肺炎や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患 (MTX 群: 5.2%、TT 群: 25.0%) や肝疾患 (MTX 群: 9.7%、TT 群: 17.4%) や骨粗鬆症 (MTX 群: 3.9%、TT 群: 11.6%) の合併率が MTX 群と比較して TT 群で有意に高かった。疾患活動性は、clinical disease activity index (MTX 群: 20.0、TT 群: 19.9、 $p = 0.815$)、simplified disease activity index (MTX 群: 21.3、TT 群: 20.3、 $p = 0.995$)、disease activity score (DAS)28-ESR (MTX 群: 5.1、TT 群: 5.0、 $p = 0.695$)、DAS28-CRP (MTX 群: 4.3、TT 群: 4.1、 $p = 0.298$) いずれの指標においても両群で有意差は認められなかった。Health assessment questionnaire (HAQ) スコアは MTX 群で 0.9、TT 群で 1.0 と同等だった ($p = 0.352$)。TT 群の MTX の使用率は、73.3% で、MTX の投与量 (mg/週) の中央値は MTX 群と比較して TT 群で有意に多かった (MTX 群: 6.0、TT 群: 10.0、 $p < 0.001$)。経口副腎皮質ステロイドの使用率および投与量の中央値 (mg/日) は MTX 群で 16.1%、5.0、TT 群で 37.8% と 5.0 と、MTX 群と比較して TT 群で有意に使用率が高かった ($p < 0.001$)。

登録後 1 年間の治療反応性として、MTX 群、登録時に MTX の併用があった TT 群 (MTX+TT 群) 登録時に MTX の併用がなかった TT 群 (MTX-TT 群) において DAS28-ESR の推移、EULAR の改善基準、HAQ スコアの推移を検討した。その結果、登録後 1 年後に DAS28-ESR が 2.6 未満であった患者の割合は、いずれの群も半数を超えていた (MTX 群: 55.6%、

MTX+TT 群: 54.5%、MTX-TT 群: 52.8%)。登録後一年後に、欧州リウマチ学会の改善基準のうち good response であった患者の割合は MTX 群では 71.8%、MTX+TT 群で 63.6%、MTX-TT 群で 66.7% だった。1 年後に HAQ 寛解に至った患者の割合は、MTX 群で 77.4%、MTX+TT 群で 66.7%、MTX-TT 群で 52.8% と MTX 群で 66.7% だった。1 年後に HAQ 寛解に至った患者 (n=181) と至らなかった患者 (n=78) で登録時背景因子を比較したところ、HAQ 寛解に至った患者は有意に若年で ($p < 0.001$)、罹病期間が短く ($p = 0.007$)、病期が進行している患者の割合 ($p < 0.001$) や身体機能の悪い患者の割合 ($p < 0.001$) が有意に低かった。また、何らかの合併症を有する患者の割合は、HAQ 寛解に至った患者の方が有意に低く ($p = 0.003$)、DAS28-ESR や CDAI、SDAI の値も HAQ 寛解に至った患者の方が有意に低かった。

1 年間に報告された SAE の件数は、MTX 群で 26 件、TT 群で 28 件だった。そのうち、感染症の件数がそれぞれ MTX 群で 7 件 (帯状疱疹 3 件、ニューモシスチス肺炎 2 件、肺炎 [起原因菌不明] 1 件、伝染性単核球症 1 件)、TT 群で 9 件 (細菌性肺炎 4 件、ニューモシスチス肺炎 1 件、クリプトコッカス肺炎 1 件、化膿性関節炎 1 件、蜂窩織炎 1 件、耳瘻孔感染 1 件) と最も多かった。

本研究によって、分子標的治療薬使用患者及び対照として MTX 使用患者に関する安全性と治療効果に関する情報を収集し、RA 患者における分子標的薬の使用実態およびその短・中期安全性と有効性の極めて重要なエビデンスが世界に先駆けて得られる。今後も患者登録、およびフォローアップデータの集積を継続し、十分なデータが得られた後、分子標的薬の有効性と安全性に関する詳細な解析を行う。

< 引用文献 >

1. Furst D. Semin Arthritis Rheum. 2010.
2. Sakai R et al. Modern Rheum 2011.
3. Sakai R, et al. Arthritis Care Res 2012.
4. Sakai R, et al. Ann Rheum Dis 2012.
5. Takeuchi T, et al. Ann Rheum Dis 2012.
6. Koike T, et al. Modern Rheum 2011.
7. Koike T, et al. Modern Rheum 2012.
8. Koike T, et al. J. Rheumatol 2014.

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 2 件)

1. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, Koike R, Tanaka Y, Saito K, Hirata S, Amano K, Nagasawa H, Sumida T, Hayashi T, Sugihara T, Dobashi H, Yasuda S, Sawada T, Ezawa K, Ueda A, Fujii T, Migita K, Miyasaka N,

Harigai M; For the REAL study group. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients in clinical practice: results from the REAL registry. Arthritis Res Ther, 査読有り、in press、2015、17 巻、DOI: 10.1186/s13075-015-0583-8.

2. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Amano K, Tanaka Y, Sumida T, Ihata A, Yasuda S, Nakajima A, Sugihara T, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Miura Y, Miyasaka N, Harigai M; For the REAL study group. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. Rheumatol Int. 査読有り、34 巻、2014、1729-36.

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Sakai. R. Prevalence of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance database. 欧州リウマチ学会、2014.6.13、パリ(フランス)
2. 酒井良子、生物学的製剤使用関節リウマチ患者における罹病期間 2 年以下の患者と 2 年超の患者の安全性の比較: REAL データベースより、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014.4.26、グランドプリンスホテル高輪(東京)
3. Sakai. R. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. 欧州リウマチ学会、2013.6.14、マドリッド(スペイン)
4. 趙秀卿、Safety of tocilizumab and TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: analyses from the REAL database、第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013.4.20、京都国際会議場(京都)
5. 酒井良子、REAL を用いた関節リウマチ患者における TNF 阻害薬の重篤な有害事象発現リスクの経年変化、第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013.4.18、京都国際会議場(京都)
6. 趙秀卿、Safety of tocilizumab and TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: analyses from the REAL database、第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013.4.20、京都国際会議場(京都)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
該当なし

〔その他〕
ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

酒井 良子 (SAKAI, Ryoko)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・助教
研究者番号: 30631981

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

なし ()