

200400693A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチ治療における新規生物製剤の治療方針の作成
及びその検証に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成17年3月

主任研究者 宮 坂 信 之

目 次

I. 構成員名簿

II. 総括研究報告

関節リウマチ治療における新規生物製剤の治療方針の作成

及びその検証に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学 教授 宮坂信之

III. 分担研究報告

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・・・・・・・・ 9

東京医科歯科大学臨床試験管理センター 助教授 針谷正祥

2. 関節リウマチにおける結核と悪性腫瘍の発生状況・・・・・・・・・・・・・・・・ 13

(独)国立病院機構相模原病院臨床研究センター 部長 當間重人

3. RA 患者の大規模データベース J-ARAMIS を用いた RA における

生物学的製剤の適応症例の検討・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 教授 山中 寿

4. 生物製剤による肺合併症に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19

日本医科大学リウマチ科 助教授 中島敦夫

5. ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体による関節リウマチの

治療方針の作成に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 23

大阪大学大学院生命機能研究科 教授 西本憲弘

6. 関節リウマチに対する生物製剤のコントラストエコーおよび

ダイナミック MRI による効果判定法の確立に関する研究・・・・・・・・ 27

北海道大学大学院医学研究科病態内科学 教授 小池隆夫

7. Stage 別にみた infliximab の効果検定に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 29

筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学分野 教授 住田孝之

8. 新規抗シトルリン化ペプチド抗体アッセイ系の開発と

生物製剤反応予測因子としての展開に関する研究・・・・・・・・・・・・ 32

東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ科 助手 沢田哲治

9. 関節リウマチ患者滑膜組織における TNF レセプター分子発現と

その制御機構の解明に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

長崎大学医学部・歯学部附属病院第一内科 助手 井田弘明

10. 関節リウマチの簡便な活動性評価法の考案と有用性の検証に関する研究	38
埼玉医科大学総合医療センター第二内科 講師 亀田秀人	
11. 関節リウマチに対する生物学的製剤治療の免疫系への影響の解析 －結核症発症との関連から－	42
横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 教授 石ヶ坪良明	
12. TNF α 阻害療法下における結核発症予防法の開発と標準化に関する研究	48
大阪大学医学部附属病院感染制御部 助教授 朝野和典	
13. 膠原病・リウマチ性疾患の治療中に併発したカリニ肺炎の早期診断と 1次予防基準の作成に関する研究	50
産業医科大学第一内科 教授 田中良哉	
14. Infliximab 投与中に合併したカリニ肺炎自験2症例の臨床的検討	54
東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学 教授 宮坂信之	
15. RA 治療に用いられる生物製剤の医薬経済学的評価研究に関する研究	57
東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 教授 津谷喜一郎	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	61

I . 構成員名簿

平成16年度 免疫アレルギー一疾患予防・治療研究事業（宮坂班）構成員名簿

区分	氏名	研究者ID	職名	所属	所属施設の所在地	F A X 番号	E-mail
主任研究者	宮坂 信之	30157622	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野	〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45	03 (5803) 5201 03 (5684) 0057	miya.theu@tmd.ac.jp
分担研究者	岩間 重人	2050207528	部長	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター	〒228-8522 神奈川県相模原市桜台18-1	042 (742) 8311 042 (742) 7990	s-touma@sagamihara-hosp.gr.jp
	山中 寿	10166754	教授	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター	〒162-1504 東京都新宿区河田町10-22	03 (5269) 1725 03 (5269) 1726	yamanaka@ior.twmu.ac.jp
	沢田 哲治	50235470	助手	東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ科	〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	03 (5800) 8828 03 (3815) 5954	tetsuji-tky@umln.ac.jp
	井田 弘明	60363496	助手	長崎大学医学部・歯学部附属病院 第一内科	〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1	095 (849) 7266 095 (849) 7270	idah@net.nagasaki-u.ac.jp
	小池 隆夫	80146795	教授	北海道大学大学院医歯学総合研究科病態内科学	〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目	011 (736) 0958 011 (736) 0958	tkoike@med.hokudai.ac.jp
	亀田 秀人	265795	講師	埼玉医科大学総合医療センター第二内科	〒350-8550 埼玉県川越市鶴田辻道町1981	049 (228) 3574 049 (228) 3574	kamehide@saitama-med.ac.jp
	石ヶ坪良明	40137039	教授	横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学	〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9	045 (787) 2628 045 (788) 8773	ishigats@med.yokohama-cu.ac.jp
	住田 孝之	20001830	教授	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学 専攻臨床免疫学分野	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1	029 (853) 3105 029 (853) 3105	tsumida@md.tsukuba.ac.jp
	針谷 正祥	20238207	助教授	東京医科歯科大学臨床試験管理センター	〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45	03 (5803) 4574 03 (5803) 0178	mhartgal.mpha@tmd.ac.jp
	朝野 和典	40202204	助教授	大阪大学医学部附属病院感染症制御部	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15	06 (6879) 5093 06 (6879) 5094	tomonoo@hp-infect.med.osaka-u.ac.jp
	田中 良哉	30248562	教授	産業医科大学第一内科	〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1	093 (691) 7249 093 (691) 9334	tanaka@med.uoeh-u.ac.jp
	西本 蕨弘	80273663	教授	大阪大学大学院生命機能研究科	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-3	06 (6879) 4435 06 (6879) 4437	northiro@fbs.osaka-u.ac.jp
	津谷喜一郎	2080142040	教授	東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学	〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1	03 (5841) 4828 03 (5841) 4829	tsutani-tky@umln.ac.jp
	中島 教夫	10291725	助教授	日本医科大学リウマチ科	〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5	03 (5814) 6441 03 (3822) 2170	nakaji-a@nms.ac.jp

II. 総括研究報告

関節リウマチ治療における新規生物製剤の治療方針の作成及びその検証に関する研究

主任研究者 宮坂信之 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学 教授

研究要旨 本研究では、関節リウマチにおける新規生物学的製剤使用ガイドラインの策定と検証を通じて我が国特有の有害事象に対する診断法、治療法を開発することを目指している。また、新規生物学的製剤使用患者登録システムの構築による安全性情報の収集を行うことにより、生物学的製剤の適正使用と有害事象発生防止を試みた結果、結核発症率の減少傾向がみられた。

分担研究者

當間重人 (独)国立病院機構相模原病院臨床研究センター 部長
山中 寿 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 教授
沢田哲治 東京大学医学部附属病院リウマチ科 助手
井田弘明 長崎大学医学部・歯学部附属病院第一内科 助手
小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科病態内科学 教授
亀田秀人 埼玉医科大学総合医療センター第二内科 講師
石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 教授
住田孝之 筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学分野 教授
針谷正祥 東京医科歯科大学臨床試験管理センター 助教授
朝野和典 大阪大学医学部附属病院感染制御部 助教授
田中良哉 産業医科大学第一内科 教授
西本憲弘 大阪大学大学院生命機能研究科 教授
津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 教授
中島教夫 日本医科大学リウマチ科 助教授

る。特に近年の研究によって、RA における関節組織破壊には炎症性サイトカインが深く関与していることが明らかとなり、生物学的製剤を用いた抗サイトカイン療法が新たな治療法として臨床応用されるに至っている。しかし本治療法は高い有効性を示す一方で、感染症やアナフィラキシーを始めとする重篤な有害事象を起こしうること、長期安全性が不明確なこと、きわめて高価格でありコストパフォーマンスが確立されていないこと、などの諸問題を抱えているのが実情である。また、我が国には RA 患者治療の有効性及び安全性に特化した疫学的データベースが存在しないために、昨今生物学的製剤の使用に伴って出現している有害事象が RA 自体によるものなのか、または併用しているメトトレキサート(MTX)などの治療薬剤によるものなのか、あるいは生物学的製剤の直接の影響によるものなのかを判別することは不可能である。そこで、本研究では、新規生物学的製剤使用患者登録システムの構築による安全性情報の収集と対策の確立、新規生物学的製剤使用ガイドラインの策定及び改訂、有害事象早期発見のための診断法の確立、有害事象に対する有効性の高い治療法の確立などを目指して多角的な研究を行うことを目的とする。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の治療学の進歩により本症の治療成績及び生命予後は著しく改善しつつあるが、それに伴って新たに出現した治療抵抗性の病態や治療薬剤による有害事象によって起こる難治性病態が日常臨床上、問題となっている。

B. 研究方法

①我が国初の生物学的製剤使用 RA 患者登録システム[Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety; REAL]の構築を行い、厚生科学研究費補助金免疫アレルギー予防・治療研究事業内科系3班（主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美）に参加するリウマチ専門施設 17 施設を対象として UMIN を用いたオンライン登録を開始する。本システムを運用することにより生物学的製剤の安全性情報の収集を行い、有害事象に対する対策を確立するとともに、我が国の安全性情報を世界に向けて発信する。

②インフリキシマブ（キメラ型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体）使用ガイドラインの改訂；昨年度、内科系リウマチ研究班3班（主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美）によって新たに「生物学的製剤使用ガイドライン」が策定されたが、これまでにインフリキシマブは我が国全体で約 4,500 例において使用された中で、結核症 11 例、カリニ肺炎 8 例、間質性肺炎 18 例など我が国特有の有害事象が報告されるに至っている。このため、これらの有害事象の発生を防止すべく本ガイドラインに改訂を加える。

③エタネルセプト（可溶性 TNF α レセプター）使用ガイドラインの策定；来年1月に承認されることが期待されているエタネルセプトの使用ガイドラインの策定を、本年度より発足した内科系3班（主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美）において行う。

④MRA（ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体）使用ガイドラインの策定；本抗体を用いた臨床第Ⅰ相試験において Epstein-Barr virus (EBV)の再活性化により死亡した1症例が報告されたため、RA 患者における EBV 感染の状況を検討し、使用ガイドラインを策定する。

⑤ACR(American College of Rheumatology)コア

セットあるいは DAS(Disease Activity Score)28に代わる新たな疾患活動性評価法、コントラストエコー法、ダイナミック MRI 及び血中抗体などを用いた生物学的製剤の効果判定法を確立する。

⑥抗 TNF α 抗体投与における結核及びカリニ肺炎発症の分子機構の解明と、発症予防法の開発及び標準化を行う。

⑦生物学的製剤の有効性及び安全性の面からみた医薬経済学的評価を行う。

（倫理面への配慮）

患者よりの検体採取、新たな治療法の臨床応用に際しては研究分担者の各施設の倫理審査委員会の承認を得るとともに患者より文書同意を取得して行うことを前提とする。すべての臨床試験はヘルシンキ宣言を遵守し、各施設における治験審査委員会(IRB)の承認を得たのちに初めて行う。また、実験動物に対する動物愛護の配慮を行う。

C. 研究結果

①主任研究者の宮坂及び分担研究者の針谷らによって、生物学的製剤使用 RA 患者登録システム [Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety; REAL]が完成し、平成 17 年 4 月から運用が開始されることとなった。患者登録には UMIN を用いたオンライン登録が行われ、登録は MTX 単独使用患者および MTX+生物学的製剤（インフリキシマブ及びエタネルセプト）併用患者を対象として、患者背景、治療内容、検査データ、疾患活動性の変化などを4ヶ月毎に登録する。さらに、本年度はイギリスにおける British Society of Rheumatology's Biologics Register in the UK の責任者である Silman 教授を招聘し、イギリスの登録システムの運用状況に関する情報を入手するとともに、我が国の登録システムに対する助言及び指導を得た。

当間は国立病院機構で構成されている免疫異常

ネットワークリウマチ部門 (iR-net) で構築したデータベースを用いることにより、RA 患者の結核と悪性腫瘍の発生状況を解析し、本邦 RA 患者における結核の SIR (standardized incidence ratio) は 2.97 であることを明らかにした。また、悪性腫瘍全般に関しては一般人口との間に差異を認めないものの、悪性リンパ腫の SIR は 8.12 にであり、これまでの報告を裏付けるものであった。

山中は東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターの J-ARAMIS データベースを用いたシミュレーションを行い、生物学的製剤の適応をさらに拡大すべきであること、さらには高活動性群には生物学的製剤にメトトレキサート積極的に併用すべきであることを提言した。また、中島は、自験例の解析より、インフリキシマブによる肺障害の危険因子として 60 歳以上の高齢を抽出した。

②インフリキシマブ使用ガイドラインについては、これまでの市販後調査において約 4,500 例の使用中に発生した結核症 9 例について検討を行った結果、主治医の治療ガイドライン遵守が不十分である可能性が示唆された。このため、
a. 胸部 X 線像の専門医による読影の奨励、
b. ツベルクリン反応の完全実施、
c. ツベルクリン反応強陽性及び発赤 20mm 以上の陽性例に対する抗結核薬 (イソニアジド; INH) 予防内服の奨励、の 3 点をガイドラインに注意事項として追記することによって、本ガイドラインの改訂を行い、内科系リウマチ班 3 班の共同研究の成果として発表した (表 1)。

③エタネルセプト使用ガイドラインでは、本剤対象患者を抗リウマチ薬 (厚生労働省研究班作成の「診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン」の中で推奨度 A の薬剤; MTX, サラソスルファピリジン (SASP), ブシラミン (BUC) の 3 剤とし、レフルノミド (LEF) を除く) を通常用量を 3 ヶ月以上継続投与してもコントロール不良の RA 患者とすることとした (表

2)。現在、日本リウマチ学会での承認を待っている段階である。

④MRA 使用ガイドラインの策定は主として西本が行っているが、これまでの検討では RA 患者の EBV 既感染率は他疾患と比較して高くないこと、EBV 感染リスクも特に高くないことが判明しているが、EBV 再活性化の既往歴のあるものや疑い例は本治療の対象からはすべきであり、特にリンパ球減少例は要注意とする研究成果が得られた。

⑤小池は、コントラストエコー及びダイナミック MRI は半定量的に RA 罹患関節の血流を評価できること、生物学的製剤の有効性の指標として有用であることを明らかにしている。また、沢田は新規シトルリン化ペプチド抗体アッセイ系の開発を通じて、これを生物学的製剤反応予測因子として展開しようとしている。一方、住田は、インフリキシマブ投与前後における臨床検査及び血中サイトカイン、各種制御因子 mRNA の変動についての解析を進めている。井田は RA 滑膜組織における TNF レセプター発現について解析を行い、生物学的製剤投与判定基準の一つとなりうるか否かについて検討を行っている。

亀田は生物学的製剤の効果判定のための簡便な活動性評価法について検討を行い、本評価法を用いた治療効果判定基準を策定することを計画している。本評価法は、関節腫脹に grade をつけて評価する腫脹関節スコアを中心に、患者全般評価と血清 CRP 値の計 3 項目の単純総和よりなるものであり、従来法よりも簡便かつ同等の感度でインフリキシマブの評価が可能であることが判明した。

⑥石ヶ坪はインフリキシマブ治療中患者の末梢血中サイトカインの測定、ELISPOT 法を用いた結核特異的免疫応答の検出などを通じて、インフリキシマブの結核発症促進効果、結核早期診断などに関する研究を開始し、一定の成果を得ている。また朝野は、結核発症リスク因子の

解析、結核特異的スクリーニング検査の確立、などを行い、INH 予防内服下における免疫抑制治療での結核発症危険因子として、プレドニゾン $>10\text{mg/day}$ の服用、コントロール不良の糖尿病、N-acetyltransferase-2 の rapid 代謝ホモ型などを同定している。

⑦田中は RA 治療中に合併したカリニ肺炎 (PCP) の早期診断と一次予防基準作成を行っており、誘発喀痰を用いた PCR 法による DNA 診断の普及の必要性を明らかにしている。その結果、RA 以外のリウマチ性疾患では ST 合剤による一次予防に成功したが、RA では一次予防基準に該当しない 2 症例で PCP が発症したことから、さらなる一次予防基準の改訂が必要と思われた。また、宮坂はインフリキシマブ治療中に合併した PCP 症例の臨床的特徴について解析し、インフリキシマブ全例調査で報告された自験 2 症例を含む PCP 7 例に共通する特徴として、インフリキシマブ投与開始後 4 回以内の発症、PSL $>5\text{mg/day}$ 以上の服用、リンパ球数減少などの要因を同定した。

⑧津谷は、インフリキシマブ治療時において、結核予防のための INH 予防内服のメリットを評価すべく INH 投与の有無に関する臨床経済分析を行い、INH 投与の是非について解析を行っている。また、本年度は RA 治療の年間疾病コストを 7,110 億円 (1 人あたり 222 万円) と推計した。

D. 考察

本年度の研究を通じて、我が国における生物学的製剤使用の実態が明らかとなることが期待され、さらに治療ガイドラインの改訂、新規生物学的製剤の治療ガイドラインの策定、生物学的製剤の有効性及び安全性の検証が可能となり、有害事象の実態、有害事象の早期診断法及び早期治療法などが明らかにされつつある。特に、我が国においては生物学的製剤の有効性は欧米と比較してきわめて高いことが明らかにされつ

つあるが、一方で PCP などの我が国特有の有害事象の発生が明らかとなっており、その対策を確立することは焦眉の急であると思われる。また、インフリキシマブ使用に合併する結核症に関しては、今回の調査で RA 患者の結核罹患の SIR が約 3 であることが判明したことから、インフリキシマブ使用による我が国における結核発症は当初の予想の約 1/3 まで減少していることが推測された。また、結核発症の原因としては、主治医が治療ガイドラインを遵守していないことが一因であることが明らかにされたことから、本年度に新たな改訂を加えることによってさらなる遵守を励行し、結核予防策の強化をすることが必要であることが明らかとなった。

E. 結論

我が国と欧米との間に存在する人種差、社会経済的背景の差、医療システム及び水準の差などを考慮すると、我が国における RA 治療における新規生物学的製剤使用患者のデータベースの作成、生物学的製剤の治療方針の作成とその検証は必要不可欠であると思われ、今後さらなる検討を行う所存である。

F. 健康危険情報

特になし。

インフリキシマブ使用改訂ガイドライン（案）（厚生労働省研究班）

【対象患者】

メトトレキサート 6 mg/週以上の最高用量を3ヶ月以上継続して投与してもコントロール不良のRA（以下の3項目を満たす）

- ・圧痛関節6個以上
- ・腫脹関節6個以上
- ・CRP 2.0 mg/dL あるいは ESR 28 mm/hr 以上

さらに、日和見感染症の危険性が低い患者として以下の3項目も満たす

- ・末梢白血球数 $\geq 4000/\text{mm}^3$
- ・末梢リンパ球数 $\geq 1000/\text{mm}^3$
- ・血中 β -D グルカン陰性

【投与禁忌】

1. 肺結核の既感染者*
2. 胸部 X 線写真で陳旧性肺結核症に合致する陰影（胸膜肥厚、索状影、5 mm 以上の石灰化影）を有する*
*ただし、本剤による利益が安全性を上回ると判断された場合には、抗結核薬の投与を行った上で本剤の開始を考慮する
3. 肺外結核症、カリニ肺炎の既往を有する
4. 感染症を有している
5. 過去6ヶ月以内に重篤な感染症の既往を有する
6. うっ血性心不全を有する
7. 悪性腫瘍、脱髄疾患を有する

【注意事項】

①感染症（特に結核・日和見感染症）のスクリーニング・副作用の観点から、以下の項目が重要である。

- ・胸部 X 線写真撮影が即日可能であり、呼吸器専門医、放射線科専門医による読影所見が得られる
- ・日和見感染症を治療できる

スクリーニング時は問診・ツベルクリン反応・胸部 X 線撮影を必須とし、必要に応じて胸部 CT 撮影などを行い、総合的に判定する。結核患者との接触歴あり、発赤 20 mm 以上、硬結あり、異常陰影あり、のいずれかの条件に該当す

る症例であればINH内服（原則として300 mg/日）を行う。

②投与時反応の中でも重篤なもの（アナフィラキシーショックを含む）が起きる可能性があることを十分に考慮し、その準備が必要である*。

*緊急処置をただちに実施できる環境：点滴施行中のベッドサイドで、気道確保、酸素、エピネフリン、副腎皮質ステロイド剤の投与ができる。

エタネルセプト使用ガイドライン（案）（厚生労働省研究班）

【対象患者】

DMARD（推奨度 A*）通常用量を3ヶ月以上継続して投与してもコントロール不良の関節リウマチ患者（*診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン（厚生労働省研究班）の推奨薬 A：MTX、SASP、BUC の3剤とし LFM を除く）

（以下の3項目を満たす）

1. 圧痛関節数 6個以上
2. 腫脹関節 6個以上
3. CRP2.0mg/dL あるいは ESR28mm/hr 以上

さらに、日和見感染症の危険性が低い患者として以下の3項目も満たす

1. 末梢血白血球 $\geq 4000/\text{mm}^3$
2. 末梢血リンパ球 $\geq 1000/\text{mm}^3$
3. 血中 β -D グルカン陰性

【用法・用量】

10–25mg を1日1回、週に2回、皮下注射する。

自己注射に移行する場合には患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。

（参考）

国内外の臨床試験において単剤での有効性が証明されている。一方、欧米においては MTX 併用において単剤使用の場合よりも高い有効性が証明されている。したがって患者の疾患活動性により必要に応じて MTX の併用を考慮すること。特に MTX 通常用量でコントロール不良の関節リウマチ患者には MTX との併用が推奨される。

【投与禁忌】

1. 感染症を有している
2. 過去6ヶ月以内に重篤な感染症の既往を有する
3. 肺結核既感染者・胸部 X 線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影を有する患者
ただし本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には、抗結核薬の投与を行った上で本剤の開始を考慮する。
4. 肺外結核症、カリニ肺炎の既往を有する
5. うっ血性心不全を有する
6. 悪性腫瘍・脱髄疾患を有する

【注意事項】

1. 感染症（特に結核・日和見感染症）のスクリーニング・副作用対策の観点から、以下の要件を満たす施設で投与することが望ましい。
 - 1) 胸部 X 線写真撮影が即日可能であり、呼吸器科専門医、結核専門医、放射線科専門医による読影所見が得られること。
 - 2) 日和見感染症を治療できること。
2. 結核スクリーニング時は問診・胸部 X 線撮影（必要に応じて胸部 CT 撮影）・ツベルクリン反応などを行い、総合的に判定する。問診により肺結核の既感染が疑われる者、異常陰影のある者あるいはツベルクリン反応陽性者（発赤径 20mm 以上あるいは硬結を有する）で、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には、抗結核薬の投与を行った上で本剤の開始を考慮する。

Ⅲ. 分担研究報告

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

分担研究者 針谷正祥

東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター 助教授

研究要旨 わが国の RA 患者における生物学的製剤使用の実態とその安全性を明らかにするとともに、わが国の安全性情報を世界に発信することを目的として生物学的製剤に関する安全性に特化した登録システム『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム』(Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety, REAL)を構築した。この登録システムを用いて、「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」を実施する。選択基準は 1987 年 ARA 分類基準を満たす RA 患者で、文書同意が得られ、登録時に生物学的製剤または疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) で治療されている患者とする。登録は UMIN を用いたオンラインで行い、登録時には患者背景・RA 活動性・治療内容・検査所見を、その後 6 ヶ月ごとに疾患活動性・治療内容・検査所見・重篤な有害事象をオンラインで研究参加者が報告する。平成 19 年 3 月までに生物学的製剤使用患者 340 例、DMARDs 使用患者 1360 例を登録する。最終的には生物学的製剤使用患者を 4000 例(各製剤ごと)、DMARDs 使用患者を 4000 例、5 年間の経過観察を目標とする。本研究に関する研究参加者用ホームページおよび一般公開ホームページを開設し、研究者、RA 患者およびその家族等に対して本研究に関する情報提供を行う。

A. 研究目的

世界的にみて関節リウマチ(RA)の治療の趨勢は劇的に変わりつつあるが、それは抗サイトカイン療法を目的とした生物学的製剤の登場によるところが大きい。すでに欧米では RA 患者に対して Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Anakinra の 4 種類の生物学的製剤の使用が可能になり、それらの高い臨床的有効性と関節破壊の進行阻止効果が注目を集めている。しかしその一方で、結核を始めとする感染症の誘発が注目されているほか、様々な有害事象の発生が散発的に報告されている。さらに、これらの重篤な有害事象については未だ十分な疫学的データが得られておらず、果たして人種差があるか否かについては全く不明である。

世界各国ではすでに確立されている RA 患者の登録システムを用いて生物学的製剤の安全性情報の収集をいち早く始めている。すでに米国には米国食品薬務局(FDA)の安全性情報データベースが存在する

ほか、英国、ドイツ、フランス、オーストリア、ノルウェー、フィンランドなどの諸国もすでに 5 年以上前から設立している RA 患者登録システムを用いて生物学的製剤使用における安全性情報の収集を始めている。これに対して、我が国における RA 患者登録システムの現況はきわめて貧弱である。

そこで、本研究では『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム (Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL))』を新たに作成し、これを用いて生物学的製剤使用患者及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用患者に関する安全性情報を収集し、我が国の RA 患者における生物学的製剤使用の実態とその安全性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 試験計画書の作成: 多施設共同研究実施のために

「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」試験計画書を作成した。

2. REAL システムの開発：作成した試験計画書に基づいて、UMIN の協力のもと、REAL システムを開発し、症例データを収集するための電子ファイルテンプレートを作成した。

3. 作成した試験計画書に基づいて研究参加医師向けおよび一般向け（一般患者向けおよび医療機関向け）のホームページを作成した。

C. 研究結果

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の試験計画書作成

1. 研究組織

1) 共同研究組織（REAL 研究グループ）構成者
本研究は、本年度より新たに開始する厚生科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業（主任研究者 宮坂信之、竹内 勤、江口勝美）に参加するリウマチ専門施設 17 施設を対象として実施する。

2) REAL 委員会

本研究計画全般の策定・実施・集計・成果の報告上の調整、参加施設間の調整、研究計画書の解釈上の調整などは、研究代表者および上記 1) に示した研究責任医師から構成される REAL 委員会にて行う。

3) REAL 研究本部

本研究の遂行にあたり、REAL 研究本部を東京医科歯科大学構内に設置する。研究本部内には、①生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録センターおよび②REAL データ解析センターを設置する。

4) 生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム

本研究の被験者データ収集のために、UMIN (University hospital Medical Information Network) が運営する INDICE (Internet Data and Information Center) の中で、生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム (REAL) を運用する。

2. 患者の選択・除外・中止基準

1) 選択基準

① 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

② 本研究の参加にあたり十分な説明を受けたのち、十分な理解の上、患者本人の自由意志による文書同意が得られた患者。ただし、同意取得時において年齢が 20 歳以上の患者、または患者が 20 歳未満の場合は保護者等の代諾者による文書同意が得られた患者

③ 登録時に疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) による治療（生物学的製剤以外の薬剤の併用の有無・治療開始時期は問わない）を受けている患者、または生物学的製剤（ただし、治験による投与症例は除く。DMARD 併用の有無は問わない）を登録時から過去 6 ヶ月以内に開始し、かつ登録時に継続している患者

注）「生物学的製剤を過去 6 ヶ月以内に開始し、登録時に継続している患者」は Biologics 群、DMARDs による治療（生物学的製剤以外の薬剤の併用の有無は問わない）を登録時に受けている患者はコントロール群とする。

2) 除外基準

以下の何れかに該当する患者は、本研究から除外する

① 登録時に治験に参加中の患者

② その他、研究分担医師が医学的根拠から不相当と判断した患者

3) 中止基準

① 被験者から、本研究参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合

② 被験者が参加施設への通院を中止した場合。ただし関連病院などに通院・入院し情報入手が可能な場合は、できる限り登録を継続する。

③ 登録後に選択基準を満足しない、または除外基準に抵触することが判明した場合

④ あらたに治験に参加した場合

⑤ 患者が死亡した場合

⑥ その他、医師が本研究への参加を中止することが相当と判断した場合

3. 評価項目

重篤な有害事象の種類、発現頻度、転帰、死亡率

4. 観察項目

- 1) 患者背景
- 2) 治療内容
- 3) DAS28 各項目
- 4) 検査データ
- 5) 重篤な有害事象

5. 研究方法

- 1) 研究責任医師・分担医師は対象となる症例を選択・除外基準を考慮して選定し、文書による同意を取得する。各参加施設において、Biologics 群・コントロール群合わせて年間 50 例を登録する。基本的に生物学的製剤使用例を出来るだけ全例登録し、残りの例数をコントロール群に登録する。
- 2) 同意取得後、研究責任医師・分担医師は 1 週間以内に UMIN INDICE 上の症例登録用ホームページにある「患者登録フォーム」から症例を登録し、患者認識コードを得る。患者認識コードを使用して登録時の患者データを「初回入力フォーム」に入力する。
- 3) その後は、6 ヶ月ごとに各症例のデータを「経過入力フォーム」に継続して入力する。入力期間は下記 7) を参照。
- 4) 被験者が上記 2-3) に示した中止基準①から⑥のいずれかに該当する場合は、試験参加を中止し、「中止時フォーム」の入力を行う。
- 5) 本研究組織による各登録症例のデータ入力は、平成 19 年 3 月末日まで継続する。ただし、各症例の観察期間は 5 年間を目標とし、そのための新たな組織を平成 19 年 3 月までに準備し、別途参加各施設で倫理委員会等の承認を得る。
- 6) 各症例における治療内容変更の場合の対応
 - ① 治療内容がどのように変更になっても、中止基準に該当しない場合は、6 ヶ月ごとの「経過入力フォーム」への入力は同じ間隔で継続する。
 - ② 中止基準に該当する場合には「中止時フォーム」

に入力する。当該症例の 6 ヶ月毎のフォローはこれをもって終了となる。

8) 追跡調査

長期的な安全性の検討のため、中止例についても年に 1 回悪性腫瘍の発生および死亡について、登録後 5 年間は REAL 研究本部から主治医に問い合わせる。

9) 治療に関する規定

本研究は、既に生物学的製剤あるいは DMARDs による治療が開始された症例を登録する方式であるので、登録時の治療に関する規定は特にない。登録後の治療に関しても主治医が最適と思う治療を選択することとし、規定は設けない。

6. 目標症例数

Biologics 群 340 例、コントロール群 1360 例を最低目標とする。最終的にはコントロール群 4000 例、各 Biologics 毎に 4000 例、5 年間の経過観察が、悪性リンパ腫を含む低頻度の重篤な有害事象の解析を行うために必要である。

7. 研究結果の公表

本研究成果は厚生科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業、「関節リウマチ治療における新規生物製剤の治療方針の作成及びその検証に関する研究」の研究報告として報告するとともに、リウマチ学領域の学術雑誌に適宜投稿し、その成果を公表する。

II. 症例データを収集するための電子ファイルの作成

上記 1 の試験計画書に基づき、Filemaker 7.0 を用いて、症例報告書電子ファイルを作成した。

III. 研究参加医師向けおよび一般向け(一般患者向けおよび医療機関向け)のホームページ作成

上記 1 の試験計画書に基づき、本研究に関する研究参加者向けおよび一般向けのホームページをそれぞれ開設した(平成 17 年 3 月 Web 公開予定)。(倫理面への配慮)

試験計画書に以下のように規定した。

- 1) 本研究はヘルシンキ宣言 (2000 年改訂) 疫学研究に関する倫理指針 (厚生労働省・文部科学省、平成 14 年) 臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省、平成 16 年改訂) を遵守して行う。
- 2) 各参加施設の研究責任医師は本研究計画書を各参加施設の倫理委員会 (またはそれに相当する委員会等) に提出し、審議・承認を受けたのち、研究を開始する。
- 3) 各参加施設の研究責任医師・分担医師は、上記倫理委員会等で承認の得られた同意説明文書を患者または代諾者に渡し、十分な説明を行い、患者または代諾者の自由意志による同意を文書で得る。

D. 考察

RA の患者登録システムは、欧米諸国ではすでに稼働し、生物学的製剤の安全性の検討にその有用性を発揮している。英国では、Manchester 大学の Silman らが中心となり、Biologics Registry を開始し、各生物学的製剤を 4000 例ずつ、コントロールの RA 症例を 4000 例収集しつつある。我々は Silman 教授らの研究計画と連携をとり、得られたデータの国際比較が可能であるように配慮した上で、わが国の実情に合わせて計画書を策定した。この研究を完遂させることにより、生物学的製剤の安全性に関する日本人でのエビデンスが確立され、その成果は RA 患者における生物学的製剤使用患者に直接還元されると考えられる。

E. 結論

『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム (Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL))』を新たに作成し、これを用いて生物学的製剤使用患者及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用患者に関する安全性情報を収集し、我が国の RA 患者における生物学的製剤使用の実態とその安全性を明らかにするための、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の研究計画書を作

成した。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 針谷正祥: インフリキシマブ (関節リウマチ-最新治療とガイドライン) カレントセラピー 22(1):28-33, 2004
- 2) 針谷正祥: TNF 阻害療法でなぜ結核は好発するか 臨床免疫 41(4):430-436, 2004
- 3) 針谷正祥: TNF 阻害療法の有用性と問題点- TNF 阻害薬の適切な使用のために 医学のあゆみ 209(10):841-846, 2004
- 4) 針谷正祥: 関節リウマチとその類縁疾患- 身につけるべきリウマチ診療の基本とその実践- RA 診療の new standard- 生物学的製剤の使い方 Medical Practice 22(3), in press
- 5) 針谷正祥: 変わりゆく膠原病診療- 最新治療の光と影- 新たな治療法の展望と問題点 16. 生物学的製剤, 内科, in press
- 6) 針谷正祥: 目でみるバイオサイエンス 抗 TNF- α 抗体の作用機序 内科, in press
- 7) Harigai M., Hara M., Kawamoto M., Kawaguchi Y., Sugiura T., Tanaka M., Nakagawa M., Ichida H., Takagi K., Higami-Ohsako S., Shimada K., Kamatani N. Amplification of the synovial inflammatory response through activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor κ B using ligation of CD40 on CD14+ synovial cells from patients with rheumatoid arthritis. 2004, Arthritis Rheum 50 (7):2167-77

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

関節リウマチにおける結核と悪性腫瘍の発生状況

分担研究者 當間重人（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部部長
研究協力者 千葉実行（独）国立病院機構盛岡病院リウマチ科医長
研究協力者 渡辺淳子（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部研究員

研究要旨：関節リウマチ（RA）治療は、生物学的製剤の登場で大きな変革期を迎えている。生物学的製剤の優れた治療効果については異論のないところであろうが、結核等感染症のリスクは確実に増大すること、また悪性疾患の発生に関しても、そのリスク増大が懸念されている。本研究では、RA患者全般と生物学的製剤投与症例における疫学的調査結果を前向き研究で比較検討することにより、ハイターン・ハイリスクといわれる生物学的製剤投与に関するガイドラインの作成に寄与することを目的としている。2004年度は特に結核と悪性疾患に的を絞り、本邦RA患者におけるこれら合併症の発生状況を調査した。2003年度分として、18施設から3478例のRA患者のデータが収集された。結核の発症が5例、悪性疾患の新規発症は21例に認められた。本邦RA患者における結核のSIR(standardized incidence ratio: 標準化罹患率)は、2.97となる。すなわち、本邦における一般人口での結核罹患率(2003年度)24.8人/10万人年に対し、RA患者の結核罹患率は73.7人/10万人年となる。悪性疾患の発症状況に関しては、悪性疾患全体でみると一般人口における罹患率と差異を認めないが、RA患者における悪性リンパ腫のSIRはこれまでの報告同様高い傾向が示された。

A. 研究目的

本研究の目的は、関節リウマチ（RA）治療にすでに導入され、あるいはこれから導入されるであろう新規生物学的製剤の有効性、耐用性あるいは有害事象を測定することによりこれら生物学的製剤の使用に関するガイドラインを作成することにある。諸外国からの報告を参考にすると、その耐用性及び有害事象については本邦でも詳細な検証が必要である。特に有害事象として結核等の感染症発症、悪性疾患の発症、心機能への影響、脱髄性疾患発症、あるいはその他の予期せぬ副作用について世界的に注目されており、各国からの報告がなされてきている。しかしながら、その報告は一般人口における発症率との比較であり、本来RAにおいて合併発症率が高いといわれている事象も含まれていることなど、必ずしも生物学的製剤による影響を正確に測定していない可能性が指摘されている。本研究では、RA患者全般における疫学的調査の結果と生物学的製剤投与症例における疫学的調査結果を前向き研究で比較検討することにより、

ハイターン・ハイリスクといわれる生物学的製剤使用に関するガイドラインの作成に寄与することを目的としている。

本研究では特に結核と悪性疾患に的を絞り、本邦RA患者におけるこれら合併症の発生状況を調査した。

B. 方法

独立行政法人国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心として組織されている32施設に強力を呼びかけ、国立病院等総合情報ネットワーク（HOSPnet）回線を介して、あるいはオフラインで患者情報を収集した。収集する情報はRA患者性別、年齢、薬歴、2003年度一年間における結核及び悪性疾患の発症状況等である。

倫理面への配慮：本研究は参加各施設の倫理審査委員会にて審議され、承認されたものである。また、厚生労働省及び文部科学省より出された「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき行われている。すなわ

ち、説明同意文書を用いて患者承諾を得るとともに、患者のプライバシー保護に留意し、データの送信または送付のいずれの場合にも患者氏名等は匿名化され、個人が特定できないようになっている。

C. 結果

2003年度分として、18施設から3478例のRA患者のデータが収集された。男女比は約1:4.8、平均年齢60.6歳、平均罹病期間12.9年であった。

①結核の発症状況(表1参照)：2003年度、5症例に結核の発症がみられた。4例が肺結核、1例が粟粒結核であり、全例生物学的製剤の投与歴はなかった。我々の集計結果及び結核予防会作成による「性・年齢階級別罹患数(率)2003年」を参考にして性・年齢補正を行って算出したRA患者における結核のSIR(standardized incidence ratio:標準化罹病率)は、2.97となる。すなわち、本邦における一般人口での結核罹病率(2003年度)24.8人/10万人年に対し、RA患者の結核罹病率は73.7人/10万人年となる。2003年7月よりRAにも投与可能となったインフリキシマブ投与RA患者における結核罹病SIRは、2000例投与時点で約19.17と算出されることから、RAにおける結核発症率を約6.5倍高めていることになる。(その後約5000例投与時点では未確定情報ながら、同SIRは8.37と低下している)

表1

結核発症RA患者 2003年度

結核の種類	男			女			計		
	肺	粟粒	その他	肺	粟粒	その他	肺	粟粒	その他
90以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80~89	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70~79	1	0	0	0	0	0	1	0	0
60~69	0	0	0	1	1	0	1	1	0
50~59	1	0	0	1	0	0	2	0	0
40~49	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30~39	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20~29	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10~19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0~9歳	0	0	0	0	0	0	0	0	0

②悪性疾患の発症状況(表2参照)：2003年度

における悪性疾患発症は21例にみられた。性別では男性6例、女性15例、臓器別にみると脳腫瘍1例、食道癌1、胃癌3、膵臓癌1、直腸癌3、肺癌3、腎臓癌1、乳癌2、子宮癌2、甲状腺癌1、悪性リンパ腫3であった。悪性疾患全体でみると男性RA患者SIRが0.80、女性RA患者SIRが0.93であり、一般人口における罹病率と差異を認めなかった。RA患者における悪性リンパ腫のSIRはこれまでの報告同様高い傾向が示されている。

表2

悪性疾患発症RA患者 2003年度

	性別	症例数	SIR
脳腫瘍	女	1	8.20
	男	2	1.15
胃癌	女	1	0.39
	男	2	3.98
直腸癌	女	1	1.04
	男	1	3.33
食道癌	女	1	1.60
肺癌	男	1	0.83
	女	2	2.16
腎臓癌	女	1	3.97
乳癌	女	2	0.82
子宮癌	女	2	1.79
甲状腺癌	女	1	2.50
悪性リンパ腫	女	3	8.12
その他		0	
	男	6	0.80
合計	女	15	0.93

D. 考察および E. 結語

日本は、欧米諸国と比較して結核罹病率の高いことが知られている。また、諸外国からの報告で明らかのように生物学的製剤の投与は結核発症のリスクを増大させることが知られている。さらに、諸外国の疫学調査によれば、RA患者と一般人口の結核罹患率には差がないとする報告(米国)や、一般人口の3~4倍(スペイン、台湾)とする報告がある。今回我々の疫学調査が明らかにしたことは、本邦RA患者における結核罹患率の高さである。RA患者の結核罹患SIRは2.97であった。SIRが3倍も高い理由は不明である。RAという疾患そのものによる可能性、投与薬剤によるリスクの増大、なども考えられるところであるが、これは今後の解析を待たねばならない。生物学的製剤投与において結核罹患率が増加することは、すでに明らかとなっているが、スペインにおける対応のように適切な