

200500742 A

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17年度 総括・分担研究報告書

平成18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・・・・・・・・ 1 1  
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. TNF 阻害薬投与下のニューモシスティス肺炎(PCP)に関する全国調査・・・・・・ 1 4  
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
3. リウマチ性疾患の治療中に併発したニューモシスティス肺炎の  
早期診断と1次予防基準作成に関する研究・・・・・・・・ 1 8  
産業医科大学第一内科学講座 教授 田中良哉
4. 関節リウマチにおける結核と悪性腫瘍の発生状況・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 1  
(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
5. 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・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 6  
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
6. 結核ならびに重症感染症の予防と治療における指針の作成に関する研究・・・・ 3 0  
大阪大学医学部附属病院感染制御部 助教授 朝野和典
7. 生物学的製剤の関節リウマチに対する効果ならびに  
副作用（特に肺合併症）に関する研究・・・・・・・・ 3 2  
日本医科大学リウマチ科 助教授 中島敦夫
8. 関節リウマチに対する生物学的製剤による悪性腫瘍発生リスクの検討：  
ナチュラル・キラー(NK)細胞への影響に関する研究・・・・ 3 5  
長崎大学医学部・歯学部附属病院第一内科 助手 井田弘明
9. RA 治療に用いられる生物製剤の医薬経済学的評価に関する研究・・・・・・ 3 9  
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

10. 関節リウマチ患者の医療経済学的検討－疾患活動性制御と医療費－ . . . . . 42  
 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
11. インフリキシマブの関節破壊阻止効果と臨床的活動性評価による  
 関節破壊の予測に関する研究 . . . . . 45  
 埼玉医科大学総合医療センター第二内科 講師 亀田秀人
12. 関節リウマチに対する生物製剤の治療効果判定  
 －パワードップラー超音波検査、造影 MR 画像による評価に関する研究 . . . 49  
 北海道大学大学院医学研究科病態内科学 教授 小池隆夫
13. 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 . . . . . 52  
 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
14. Etanercept の効果検定と効果予測因子の検索に関する研究 . . . . . 55  
 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
15. 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 . . . . . 62  
 大阪大学大学院生命機能研究科 教授 西本憲弘

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 67

## I . 構成員名簿

平成17年度 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業（宮坂班）構成員名簿

区分	氏名	職名	所 属	所属施設の所在地
主任研究者	宮坂 信之	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
分担研究者	當間 重人	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
	山中 寿	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
	沢田 哲治	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
	井田 弘明	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
	小池 隆夫	教授	北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科	〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目
	亀田 秀人	講師	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科	〒350-8550 埼玉県川越市鴨田辻道町1981
	石ヶ坪良明	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
	住田 孝之	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
	針谷 正祥	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
	朝野 和典	助教授	大阪大学医学部附属病院感染制御部	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15
	田中 良哉	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
	西本 憲弘	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
津谷喜一郎	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	
中島 敦夫	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	

## 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、新規生物学的製剤使用患者登録システム（REAL）の構築による本邦初の生物学的製剤使用患者データベースの作成、それ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。

### 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アレルギー・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

中島敦夫 日本医科大学リウマチ科 助教授

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临床上、問題となっている。特に近年の研究によ

### 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した。本システムを運用することにより生物学的製剤の短期的および長期的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) 改訂インフリキシマブ (IFX) (キメラ型抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体) 使用ガイドラインの妥当性の検討；昨年度、IFN 使用による結核患者の増加が明らかとなったことから、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）によって作成された生物学的製剤使用ガイドラインの改訂を行った。これによってその後の結核発生に変化がみられたか否かについて検討を行う。
- 3) 生物学的製剤使用中に発生するニューモシチス肺炎 (PCP) の全国調査を行うことにより、PCP に対するハイリスクグループの同定を行うとともに、一次予防基準作成に努める。
- 4) エタネルセプト (ETN) (可溶性 TNF $\alpha$ レセプター) 使用ガイドラインの策定：平成17年4月に承認された ETN の使用ガイドラインの作成を内科系3班（主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美）において行い、日本リウマチ学会の承認を得る。
- 5) 生物学的製剤使用統一ガイドライン：上記のインフリキシマブ及びエタネルセプトに対して個別に作成されているガイドラインを統一し、臨床現場での利便性を図る。さらに、本ガイドラインの中に、我が国に多いB型及びC型肝炎ウイルス感染者に対する対策及びニューモシチス肺炎の鑑別診断のためのフローチャートなども組み込む。なお、本ガイドラインの策定も内科系3班（主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美）におい

て行い、日本リウマチ学会の承認を得る。

- 6) RA 患者における結核と悪性腫瘍の発生状況を iR-net を用いて解析をすることにより、RA 全般および生物学的製剤投与症例における疫学的調査を比較検討する。
- 7) tocilizumab (ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体) 使用ガイドラインの策定：tocilizumab 使用ガイドラインの策定を目的として、本年度は tocilizumab 使用による抗 tocilizumab 抗体出現について検討を行う。
- 8) TNF 阻害薬投与における結核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。
- 9) ACR(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適応症例の決定と効果判定法を確立する。
- 10) 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) これまでに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]の構築が終了し、平成17年4月から運用が開始された。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 を始めとする DMARD+生

物学的製剤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6ヶ月毎に登録する。生物学的製剤使用症例は可能な限り全例登録し、DMARD 投与群と併せて各施設 50 症例/年の登録を目標とし、今後2年間では合計 1700 例を目標としている。現在までに 13 施設で患者登録が開始され、平成 17 年 12 月 25 日現在で 404 例が登録されている。

- 2) IFX 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発生した結核症例を対象に検討を行った結果、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（イソニコチン酸ヒドラジド；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った。その結果、IFN 使用中の結核発生例は最初の 1,000 例が 6 例、次の 1,000 例が 5 例であったが、続く 1,000 例では 0 例、次の 1,000 例では 2 例と結核の発生状況は改善しつつある。
- 3) IFX 使用中に PCP を発生した症例を全国からできる限り多く集積するため目的で PAT (The study group of Pneumocystis Pneumonia under anti-TNF therapy) 研究グループを構築し、集積した PCP 症例の臨床的特徴を解析した。これまでに 9 施設から得られた 14 症例を解析したところ、患者背景は、男性 3、女性 11 例、平均 64 歳、RA の罹病期間は 7.3 年 (中央値)、IFN 投与回数 2.5 回 (中央値)、MTX 投与量 8 mg/週 (中央値)、プレドニゾロン (PSL) 投与量 8 mg/日 (中央値) であった。PCP 発症群は非発症群に比較して有意に高齢で、肺疾患合併率が高く、PSL 投与量が多く、血清アルブミン値、血清 IgG 値が低値であった。さらに田中はリウマチ性疾患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 診断の高い感度と特異

性を明らかにし、本検査法を PCP の早期診断に導入することを提唱している。また、PCP の一次予防基準案を作成したが、生物学的製剤使用例ではこれに該当しない症例が 2 例存在したこと、一次予防に用いる ST 合剤に対して 28%に有害事象がみられたことから、これらの点は今後の検討課題として残った。

- 4) エタネルセプト使用ガイドラインは、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, サラゾスルファピリジン(SASP), プシラミン(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 患者とし、その他の基準は上記のインフリキシマブ使用ガイドラインに準じたものが上記内科系リウマチ3班により作成され、その骨子は平成 17 年度に日本リウマチ学会理事会において承認された。本ガイドラインを用いてすでに約 4,000 例のエタネルセプトが使用されており、今後、本ガイドラインの妥当性が検証される予定である。
- 5) 内科系3班 (主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美) にて「関節リウマチに対する生物学的製剤の使用ガイドライン」(案) (表1) を作成し、現在、日本リウマチ学会理事会で検討中である。本ガイドラインの中に肝炎感染者に対する対策、手術、妊娠時の対応策を組み込むと同時に、「生物学的製剤投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート」(図1) を作成し、臨床現場でニューモシスチス肺炎の鑑別が可能となるように配慮した。
- 6) 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た。その結果、RA における結核の SIR (標準化罹病率) は 2.80 と高かった。また、悪性腫瘍全体の SIR は一般人口と有意差を認めなかったが、女性 RA 患者における悪性リンパ腫の SIR は 6.64 と著しく高値で

あった。また、井田は生物学的製剤使用患者ではNK細胞数の低下を伴わないNK活性の低下があることを明らかにし、悪性腫瘍、PCPなどを含めた長期安全性との関連性を今後とも検討する予定である。

- 7) 西本は tocilizumab 使用 568 例の解析を行い、28 例 (4.9%) が抗 tocilizumab 抗体陽性と判定された。このうち IgE 抗体陽性は 21 例であったが、アナフィラキシー様症状を呈した 4 例は IgE 抗体陽性であった。今後、これらの所見は本剤使用ガイドライン作成の参考となろう。
- 8) 石ヶ坪は結核感染の評価として、ELISPOT 法を用いた結核菌特異抗原刺激による IFN- $\gamma$  産生細胞の検出が高感度であり、生物学的製剤使用時の結核のスクリーニング及びモニタリングに有用であることを明らかにした。これに対して朝野は、生物学的製剤導入時と経過観察には QunatiFERON®(QFT)と抗抗酸菌抗体測定との併用が、INH による肝障害の予測には NAT2 測定が有用であることを報告している。
- 9) 小池は、コントラストエコー及びダ全身 MRI の STIR 法は半定量的に 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。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。その他、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っている。中島は、生物学的製剤の呼吸器関係の有害事象について解析を行っている。
- 10) 山中は東女医大でのコホート研究 J-ARAMIS

調査を用いた解析から、生物学的製剤を含む積極的な治療による疾患活動性制御が医療費削減に大きく貢献することを明らかにした。また、津谷はこの点について、我が国と韓国との比較検討を行っている。

#### 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に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。しかし、我が国において生物学的製剤使用時の結核の発生が減少しつつあるという事実は、本研究により策定した生物学的製剤使用ガイドラインの普及によるところが大きであると考えられる。今後はもう一つの日和見感染症である PCP の早期診断及び一次予防策の策定が急がれる。

#### E. 結論

我が国と欧米との間に存在する人種差、社会経済学的背景の差、医療システム及び水準の差などを考慮すると、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ガイドラインの改訂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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Miyasaka N., Takeuchi T., Eguchi K.

- Proposed Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol*, 2005;15:4-8
2. Miyasaka N., Takeuchi T., Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol*, in press.
  3. Miyasaka N. Etanercept and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Therapy* in press.
  4. Nanki T., Shimaoka T., Hayashida K., Taniguchi K., Yonehara S., Miyasaka N. Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3004-3014
  5. Ogawa J., Harigai M., Nagasaka K., Nakamura T., Miyasaka N. Prediction of and prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* in patients with connective tissue diseases undergoing medium-or high-dose corticosteroids therapy. *Mod. Rheumatol.* 2005;15:91-96
  6. Abe T., Takeuchi T., Miyasaka N., Hashimoto H., Kondo H., Ichikawa Y., Nagata I. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* in press.
  7. Nonomura Y, Nagasaka K, Hagiwara H, Sekine C, Nanki T, Tamamori-Adachi M, Miyasaka N, Kohsaka H. Cyclin-dependent kinase 46 directly modulates expression of rheumatoid inflammatory mediators in retinoblastoma protein-dependent and independent pathways. *Arthritis Rheum*, in press.
  8. Wakamatsu K., Nanki T., Miyasaka N., Urmezawa K., Kubota T. Effect of a small molecule inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B nuclear translocation in a murine model of arthritis and cultured human synovial cells. *Arthritis Res. Therapy* 2005;7:R1348-R1359
  9. 小池竜司、宮坂信之：関節リウマチに対する生物学的製剤の使用ガイドライン。リウマチ科、印刷中。
- H. 知的財産権の出願・登録  
特になし

表1 関節リウマチに対する生物学的製剤の使用ガイドライン 改訂案

## 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (改訂案)

本邦では現時点 (2005 年 12 月) ではインフリキシマブ、エタネルセプトの 2 種が使用可能である。

### 【対象患者】

既存の抗リウマチ薬 (DMARD) 通常量を 3 ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良の RA 患者で原則として以下の 3 項目を満たす者。註 1)

- ・ 疼痛関節数 6 関節以上
- ・ 腫脹関節数 6 関節以上
- ・ CRP 2.0mg/dl 以上あるいは ESR 28mm/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。

- ・ 末梢血白血球数 4000/mm<sup>3</sup> 以上
- ・ 末梢血リンパ球数 1000/mm<sup>3</sup> 以上
- ・ 血中  $\beta$ -D-グルカン陰性

### 【用法・用量】

#### 1. インフリキシマブ 註 2)

- ・ 通常は、3mg/kg を生理食塩水に溶解し、緩徐に (2 時間以上かけて) 点滴静注する。
- ・ 初回投与の後、2 週後、6 週後に追加投与を行い、以後 8 週間毎に投与を継続する。

#### 2. エタネルセプト

- ・ 通常は、10-25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。
- ・ ただし、本剤の承認用量は標準的体格をもとにした一律用量とされており、低体重者等には過量となる可能性があるため、投与量・回数を慎重に検討する。
- ・ 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。

註 1) インフリキシマブの場合には、既存の治療とはメトトレキサート (MTX) 6~8mg/週を指す。

エタネルセプトの場合には、既存の治療とは本邦での推奨度 A の抗リウマチ薬である、MTX、サラゾスルファピリジン、ブシラミンのいずれかを指す。

註 2) インフリキシマブでは MTX 6 ないし 8mg/週との併用のみが保険承認されている。インフリキシマブと MTX との併用により、インフリキシマブ単独よりも強力な臨床効果が得られると同時に、中和抗体 (HACA) 産生を抑制することができることから、MTX 併用下で使用する。

### 【投与禁忌】

#### 1. 感染症を有している。

- ※ B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者に対しては、TNF 阻害薬投与に伴いウイルスの活性化および肝炎悪化が報告されており、投与すべきではない。C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者に対しては、一定の見解は得られていない。

※ 非結核性抗酸菌感染症に対しては有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には投与すべきでない。

2. 過去6ヶ月以内に重篤な感染症の既往を有する。
3. 胸部 X 線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影（胸膜肥厚、索状影、5mm 以上の石灰化影）を有する。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. 結核の既感染者。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。
5. ニューモシスティス肺炎の既往を有する。
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。

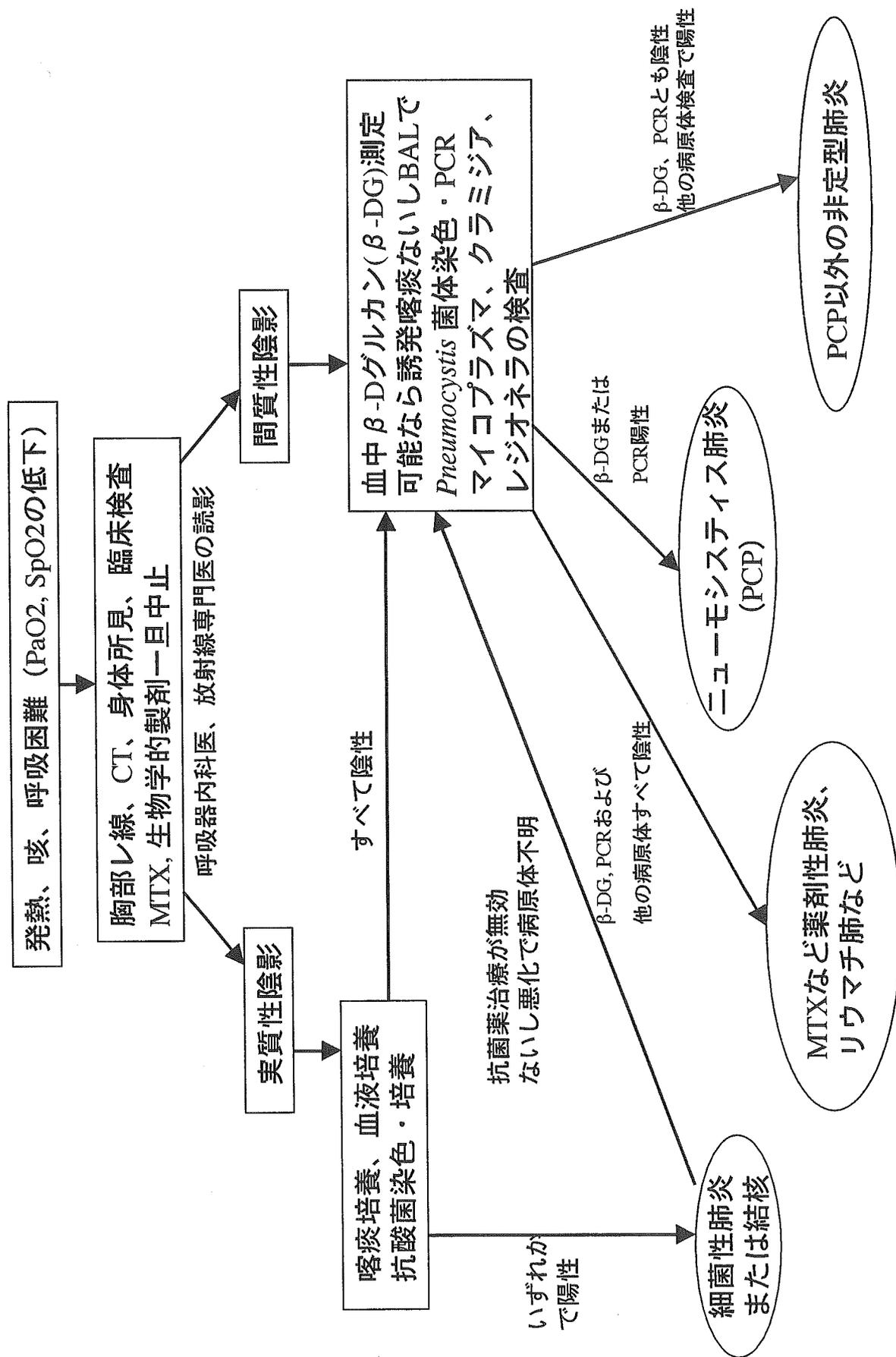
#### 【注意事項】

1. 本邦および海外の TNF 阻害薬の市販後調査において、重篤な有害事象は感染症が最多である。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、呼吸器内科医、放射線専門医による読影所見が得られることが望ましい。
  - ・ 日和見感染症を治療できる。

スクリーニング時には問診・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、発赤径 20mm 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 300mg/日）を行なう。
  - ・ 本邦でのインフリキシマブ市販後調査において、高齢者（65歳以上）・糖尿病患者・呼吸器疾患合併者で有意に肺炎の合併が多いことが明らかになっており、可能であれば TNF 阻害薬の使用を回避するか、特に慎重な経過観察を行なう。
  - ・ 本邦でのインフリキシマブ市販後調査において、ニューモシスティス肺炎の多発（4000例中15例）が報告されており、TNF 阻害薬投与中に肺炎の合併を疑う場合は同肺炎を想定した対処を行なう（フローチャート参照）。
2. インフリキシマブ投与において Infusion reaction 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。
  - ・ 緊急処置を直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。
  - ・ 本邦における市販後調査において、治験でインフリキシマブを使用し2年間以上の中断の後に再投与を行なった症例で重篤な Infusion reaction の頻度が有意に高かったため、長期間の中断や休薬の後の再投与は可能な限り回避するか、嚴重な準備とともに行なうべきである。
3. 手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性があり、外科手術は TNF 阻害薬の最終投与より 2～4 週間（インフリキシマブでは半減期が長いいため 4 週間）の間隔の後に行なうことが望ましい。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能である。

4. TNF 阻害薬の胎盤、乳汁への移行が確認されており、胎児あるいは乳児に対する安全性は確立されていないため、投与中は妊娠、授乳は回避することが望ましい。インフリキシマブは半減期が長いことから、最終投与より6ヶ月は授乳しないことを推奨する。ただし現時点では動物実験およびヒトへの使用経験において、児への毒性および催奇形性の報告は存在しないため、意図せず胎児への曝露が確認された場合は、ただちに母体への投与を中止して慎重な経過観察のみ行なうことを推奨する。
  
5. TNF 阻害薬はその作用機序より悪性腫瘍発生の頻度を上昇させる可能性が懸念され、全世界でモニタリングが継続されているが、現時点では十分なデータは示されていない。今後モニタリングを継続するとともに、悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変（食道、子宮頸部、大腸など）を有する患者への投与は慎重に検討すべきである。

図1 生物学的製剤投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



### 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

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学 助教授

わが国では2003年に infliximab が、2005年には etanercept が上市され、各薬剤使用関節リウマチ (RA) 患者数は着実に増加している。これらの TNF 阻害薬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・悪性リンパ腫などの重篤な有害事象の発生が報告され、そ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。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)]』を作成し、これを利用して、日本人の生物学的製剤使用 RA 患者及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用 RA 患者に関する安全性情報を継続的に収集し、これらの安全性情報の解析を通じて日本人 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。本研究参加医師は対象症例を登録後、6ヶ月ごとに経過入力フォームを REAL 研究本部に提出する。登録患者数が解析可能な規模に達した段階で、各有害事象の発現頻度、重症度、転帰を治療内容別に算出し、比較する。今後2年間の目標登録症例数は、1700例（各年度850例）である。各施設の倫理委員会承認状況は、承認済み17施設、申請中または申請準備中1施設（平成17年12月現在）である。13施設で患者登録が開始され、平成17年12月25日現在404例が登録された。138例に関する初回入力フォームが確定された。本研究により、全国のリウマチ専門施設から広く患者を登録する初めての登録システムが立ち上がることになった。また、全例市販後調査とは異なり、一般の DMARD 使用患者群を設定しているため、生物学的製剤使用患者と比較対照することができる。さらに、本研究では安全性情報特に、重篤な有害事象に特化して情報を収集する点が諸外国の登録システムとも異なっている。本疫学研究は患者登録によるコホートの作成とその継続的な観察により始めて臨床的に有用な結論が得られるので、今後も引き続き参加各施設に患者登録および入力フォームの提出をお願いしていく必要がある。

#### A. 研究目的

わが国では2003年に infliximab が、2005年には etanercept が上市され、各薬剤使用関節リウマチ (RA) 患者数は着実に増加している。これらの TNF 阻害薬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。例えば、infliximab 投与開始後比較的短期間におけるニューモシスティス肺炎の多発はわが国に特有な事象であることが指摘されている。かかるデータを収集するために諸外国はすでに RA 患者登録システムを運用しているが、わが国には専門医療施設から広く患者を集積するための登録システムはこれまで存在せず大きく立ち遅れていた。そこで、本研究では

平成16年度に、『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)]』を作成した。本年度はこのシステムの運用を開始し、日本人の生物学的製剤使用 RA 患者及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用 RA 患者に関する安全性情報を継続的に収集し、これらの安全性情報の解析を通じて日本人 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. 昨年度までの準備状況：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、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。また、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。

2. 研究実施体制：本研究班を含む内科系リウマチ研究班三班（主任研究者：宮坂信之教授、竹内 勤教授、江口勝美教授）の班員が所属する医療施設およびその関連医療施設（合計 18 施設）を本研究の参加施設とした。東京医科歯科大学薬害監視学講座内に REAL 研究本部を設置した。各施設で選任された実務担当医師に倫理審査委員会等への申請を含む各種事務手続きを依頼した。倫理審査委員会等で承認が得られた施設では順次症例登録を開始した。

3. 患者選択基準と登録方法：患者選択基準は、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研究参加の文書同意が得られた患者、③登録時に生物学的製剤（過去 6 ヶ月以内に開始）（生物学的製剤群、B 群）または DMARD による治療を受けている患者（治療開始時期は問わない）（コントロール群、C 群）、とした。研究参加医師は登録時に各症例に付与される登録番号を用いて、初回入力フォームを記入し、以後 6 ヶ月ごとに経過入力フォームを REAL 研究本部に提出した。REAL 研究本部ではこれらのフォームの内容を確認し、データベース化した。今年度の目標登録症例数は、850 例（平成 17・18 年度で合計 1700 例）である。

### C. 研究結果

1. 各施設の倫理委員会等承認状況および患者登録状況：承認済み 17 施設、申請中 1 施設（平成 17 年 12 月現在）である。13 施設で患者登録が開始され、平成 17 年 12 月 25 日現在約 404 例が登録された。患者登録は平成 17 年 5 月から開始され、図 1 に示すように順調に登録数は増加している。登録患者の内訳は、B 群 191 例、C 群 213 例、各群の年齢（平均 $\pm$ 標準偏差）は、B 群 55.7  $\pm$  13.1、C 群 59.7  $\pm$  12.0 である。

2. 登録患者の臨床的解析：平成 17 年 11 月 30 日までに初回入力フォームが固定された 138 症例（B 群 55 例、C 群 83 例）の臨床的特徴を解析した。登録患者の男女比は B 群男性 23.6%、女性 76.4%、C 群男

性 16.9%、女性 83.1%、RA 罹病期間の平均値は B 群 8.5 年、C 群 8.6 年であった。Steinblocker の stage 分類、class 分類の分布は B 群・C 群ほぼ同じ割合であった（図 2、図 3）。全登録患者中、stage I 20.3%、stage II 30.4%、stage III 15.9%、stage IV 33.3% であり、class I 26.1%、class II 68.8%、class III 5.1%、class IV 0%であった。B 群の class および stage を infliximab 全例市販後調査と比較すると、class I および II、stage I および II の割合が増加しており、生物学的製剤をより早期から使用する傾向が示された。登録患者の RA 活動性は DAS28 各項目ともに C 群に比較して B 群で高く、DAS28（圧痛関節数・腫脹関節数・患者 VAS・赤沈で算出）および DAS28-CRP（圧痛関節数・腫脹関節数・患者 VAS・CRP で算出）はいずれも B 群で高値を示した（図 2）。

3. 本研究について的一般（患者およびその家族）向けホームページ、研究参加者用ホームページ（研究参加者のみアクセス可能）を運営・更新中である。これらのホームページから本研究に関する情報が随時収集可能となっている。

（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 17 年改正）・臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省、平成 17 年改正）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思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動し、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。例えば Sweden は大規模な RA 患者登

録システムを有し、生物学的製剤使用患者と通常治療群を比較し、血液悪性腫瘍発生率・固形癌発生率を報告している。本研究の登録システムを5年間運用することにより、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。そのために最も重要なことは、今年度・来年度において少なくとも当初の計画を上回るRA患者数を本研究に登録し、その安全性情報を定期的に収集していくことである。

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)]』の運用を開始した。患者登録は順調に推移しているが、継続的な観察により始めて臨床的に有用な結論が得られるので、今後も引き続き参加各施設に患者登録および入力フォームの提出をお願いしていく必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogawa J, Harigai M, Nagasaka K, Nakamura T, Miyasaka N. Prediction of and prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol* 15: 91-96, 2005
2. 針谷正祥 膠原病の新たな治療、生物学的製剤の展望 *日本医事新報* 4250: 1-9, 2005
3. 針谷正祥 TNF 阻害療法と日和見感染症 *最新医学* 60(7): 1631-1638, 2005
4. 針谷正祥 RA 治療の new standard -生物学的製剤の使い方 *Medical Practice* 22(3): 465-471, 2005
5. 針谷正祥 生物学的製剤 新たな治療法の展望と問題点 *内科* 95(3): 487-492, 2005

6. 針谷正祥： 抗 TNF- $\alpha$  抗体の作用機序。 *内科* 95(4)： 741-744, 2005
7. 針谷正祥： 可溶性 TNF 受容体の作用機序。 *内科* 95(5)： 923-926, 2005
8. 針谷正祥： CTLA-4-Ig。 *炎症と免疫* 13(3)： 312-320, 2005
9. 針谷正祥： CTLA4-Ig (特集/アレルギー・自己免疫疾患の治療と生物学的製剤：自己免疫疾患)。 *アレルギーの臨床* 25(8)： 630-636, 2005

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

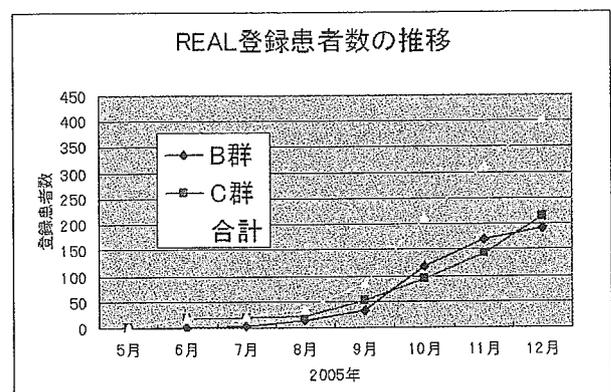


図1 REAL 研究登録患者数の推移

B群=生物学的製剤投与群、C群=コントロール群

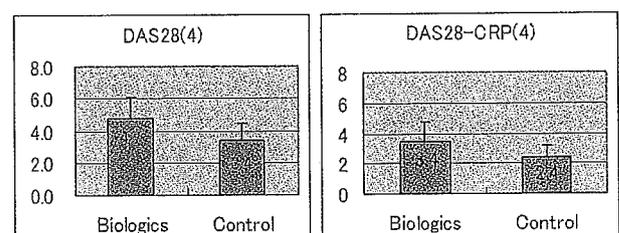


図2 各群のRA活動性

DAS28(4) (圧痛関節数・腫脹関節数・患者VAS・赤沈より算出) および DAS28-CRP(4) (圧痛関節数・腫脹関節数・患者VAS・CRPより算出) の平均+標準偏差を示した。

## TNF 阻害薬投与下のニューモシスティス肺炎（PCP）に関する全国調査

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** TNF 阻害薬は関節リウマチ（RA）に対して、高い有効性を挙げている。しかし、本邦におけるインフリキシマブ（IFX）投与例ではニューモシスティス肺炎（PCP）が多発し、日本特有の有害事象と考えられる。そこで、IFX 投与下の RA 患者における PCP 発症例の症例集積研究を施行し、その背景因子および臨床的特徴を解析した。PCP 発症例の 71%が IFX 投与開始後 4 回目（=14 週）以前に PCP を発症し、PCP 発症群は非発症群に比較して有意に高齢で、肺疾患合併率が高く、PSL 投与量が多く、血清アルブミン値・血清 IgG 値が低値であった。TNF 阻害薬投与症例においては PCP 発症の可能性に常時留意し、迅速に診断的確な治療を行うことが重要である。今後、日本人症例を用いた発症予測因子の同定と発症予防策の

### A. 研究目的

TNF 阻害薬は関節リウマチ（RA）に対する優れた臨床効果と関節破壊進行抑制効果を有する一方で日和見感染症を主体とする重篤な副作用の発現が報告されている。そのため、インフリキシマブ（IFX）およびエタネルセプトの両薬剤共に全例市販後調査（全例 PMS）が承認条件の一つに挙げられ、IFX の全例 PMS における登録症例 4000 例中 15 例（0.4%）にニューモシスティス肺炎（PCP）発症（疑いを含む）が報告された<sup>1)</sup>。この PCP 発症頻度は欧米に比較して高く<sup>2,3)</sup>、我が国特有の有害事象と考えられたため、本研究では、IFX 投与下の RA 患者における PCP の症例集積研究を行い、その背景因子や臨床的特徴を解析した。

### B. 研究方法

#### 1. 共同研究グループの組織化と症例集積

市販後の IFX 投与中に PCP を合併した症例を有する医療施設を中心に共同研究グループ（The study group for *Pneumocystis pneumonia* under anti-TNF therapy: PAT 研究グループ）を組織し、臨床経過、検査データ、画像（胸部単純 X 線写真、胸部 CT）などについて調査した。学術委員として呼吸器専門医 2 名に参加を依頼し、症例検討会を実施した。臨

床データの中で、PCP 発症と関連が推測された項目について統計学的解析を行った。コントロール群には、当院における IFX 投与 PCP 非発症例 30 例を用いた。本研究は「疫学研究倫理指針（平成 17 年度改正）」に従い実施した。

#### 2. PCP 診断基準

現在、国際的に認知されている PCP 診断基準は存在しない。そこで今回の検討では 1) 臨床症状（咳・息切れ）、2) 低酸素血症、3) 画像所見、4)  $\beta$ -D グルカン陽性、5) PCR 陽性、6) 菌体検出の 6 項目のうち、1)-3) + 6)あるいは 1)-5)を満たす症例を Definite、1)-4)あるいは 1)-3) + 5)を満たす症例を Probable、1)-3)のみで PCP 治療薬（trimethoprim-sulfamethoxazole: ST 合剤または pentamidine isetionate）に反応性があり、他の感染症の可能性が臨床的に低い症例を Possible とした。

#### 3. 統計学的解析

PCP 発症時のデータを PCP 発症群と非発症群間で比較するにあたり、非発症群のデータ抽出時期を各 PCP 発症例の PCP 発症時期に同期させ、発症例 1 人に対して非発症例 2 人を割り当てた。連続変数の比較は Mann-Whitney 検定を、カテゴリー変数の比較は Fisher の直接確率法をそれぞれ用いた。