

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学的製剤の治療方針の作成  
及び その検証に関する研究

平成16～18年度 総合研究報告書

平成19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学的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・・・・・・・・ 7  
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. 関節リウマチ治療における新規生物学的製剤の治療方針の作成と  
データベース策定に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 13  
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チス肺炎の  
早期診断と1次予防基準作成に関する研究・・・・・・・・ 16  
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・・・・・・・・ 23  
(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・・・・・・・・ 31  
長崎大学医学部・歯学部附属病院第一内科 講師 井田弘明
6. 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・・・・・・・・・・・・・・・・ 36  
大阪大学大学院生命機能研究科 教授 西本憲弘
7. 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－・・・・・・・・ 41  
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
8. 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・・・・ 49  
大阪大学医学部附属病院感染制御部 教授 朝野和典

9. 関節リウマチに対する生物製剤の治療効果判定	
ー全身造影 MR 画像による評価に関する研究 . . . . .	53
北海道大学大学院医学研究科病態内科学 教授	小池隆夫
10. infliximab および etanercept の効果検定と効果予測因子の検索に関する研究 . . .	59
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
11. 日本人関節リウマチ患者におけるインフリキシマブの	
関節破壊抑制効果と感染症併発予防に関する研究 . . . . .	64
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. 新規シトルリン化ペプチドおよび抗シトルリン化ペプチド	
抗体アッセイ系の開発に関する研究 . . . . .	70
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
13. 関節リウマチに対する TNF 阻害剤の効果・肺障害・	
医療経済学に関する研究 . . . . .	76
日本医科大学リウマチ科 助教授	中島敦夫
14. 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 . . . . .	81
東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 客員教授	津谷喜一郎
15. 関節リウマチ診療における生物学的製剤の適応に関する薬剤経済学的評価 . . .	87
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
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	93

## I. 構成員名簿

## 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	講師	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	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	客員教授	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学的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 講師  
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 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

床上、問題となっている。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（肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎など）やアナフィラキシーを始めとする重篤な副作用を起こしうること、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、我が国にはこれまで 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ていなかったために、昨今生物学的製剤の使用に伴って出現している副作用が 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、副作用早期発見のための診断法の確立、副作用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副作用によって起こる難治性病態が日常臨

## 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短期的および長期的安全性情報の収集を行い、副作用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) 生物学的製剤使用統一ガイドラインの策定と呼吸器感染症鑑別診断フローチャートの作成；これまでにインフリキシマブ使用による呼吸器合併症、特に肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎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作成及び改訂を行う。さらに、生物学的製剤使用中の患者が発熱、咳、呼吸困難などの症状を発症した場合の鑑別診断に有用なアルゴリズムの策定を試みる。これによってその後の肺炎及び結核発生率に変化がみられたか、治療成績は向上し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スチス肺炎（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（PAT研究）。
- 4) RA患者における結核と悪性腫瘍の発生状況をiR-netデータベース(Ninja)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。

- 5) トシリズマブ（ヒト化抗IL-6レセプター抗体）使用ガイドラインの策定；トシリズマブ使用ガイドラインの策定を目的とする。
- 6) 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。
- 7) 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効果判定法を確立する。
- 8) 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（コントロール群）及び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。平成 18 年 11 月末現在 971 例（生物学的製剤群 536 例、コントロール群 435 例）が登録されている。

2) 内科系リウマチ班（主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美）が合議を行い、インフリキシマブとエタネルセプトの使用ガイドラインを個別に作成し、さらに最終年度にこれらを統合したガイドラインを作成した。さらに、肝炎、非結核性好酸菌症などを合併した際、手術が必要な場合、妊娠時などの用法についてガイドラインに追記を加えた。また、生物学的製剤使用時に患者に発熱、咳、呼吸困難などがみられた際の診断のフローチャートを作成し、鑑別診断が容易に行うことができるように配慮をした。なお、本ガイドライン及びフローチャートは日本リウマチ学会で承認をされた後、臨床現場に配布をされている。

3) 針谷及び宮坂らは、インフリキシマブ使用中に 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 14 施設から得られた 22 症例と 3 施設から得られた PCP 非発症 104 症例を比較・解析したところ、PCP 発症までの期間は 17 例 (77%) が 14 週以内に発症していることが判明した。また、PCP 発症時には末梢血リンパ球数 ( $p=0.006$ )、血清アルブミン値 ( $p<0.001$ )、血清 IgG 値 ( $p<0.001$ ) は非 PCP 群に比して PCP 発症群で有意の低値を示した。さらに Cox 比例ハザードモデルにより独立した PCP 発症危険因子として、年齢 65 歳以上 (hazard ratio 3.77)、肺疾患の合併 (2.54)、プレドニゾロン投与量 6mg 以上 (3.76) が同定された。また、亀田はインフリキシマブ投与患者における  $\beta$ -D グルカン測定は PCP 発症のモニタリングに有用であることを確認した。

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た。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 3 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た。

4) 嘗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 (Ninja) 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現在解析中である。2003-2004 年度の登録患者 7904 名を用いた解析では、RA 患者の結核標準化罹患率 (SIR) は 2.80 (男性 1.45、女性 5.12) であった。また、女性 RA 患者の悪性リンパ腫 SIR は 6.64 と高値を示した。これらの患者は生物学的製剤未投与であることから、わが国において生物学的製剤を使用する際には結核と悪性リンパ腫の発生に注意をすべきであることが改めて確認された。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 活性の低下があるが、生物学的製剤使用患者ではさらなる NK 活性の低下がみられることを明らかにした。今後、悪性腫瘍、PCP などを含めた長期安全性との関連性を検討する予定である。

5) 西本はトシリズマブ使用 4318 例の解析を行い、重篤な有害事象は 39 例 (43 件) (6.7/100patient year) であり、頻度の多いものは肺炎、帯状疱疹、蜂窩織炎であることを報告した。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。またトシリズマブ使用による抗トシリズマブ抗体の出現頻度は 4.9% であり、アナフィラキシー様症状を示した症例は IgE 抗体陽性の 4 例 (0.7%) であった。

6) 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 QuantiFERON(QFT)法よりも高感度であり、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のツ反発赤径が 12mm 以上の症例では積極的に QFT 検査を行い、QFT 値が 0.20IU/mL 以上の例には INH 内服を併用すべきであることを提唱した。

7) 小池は、全身 MRI により高感度に関節炎の描出ができること、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、中島はインフリキシマブとエタネルセプトの効果並びに副作用の比較検討を行い、エタネルセプトのほうが有効率及び継続率で優れていることを報告しているが、さらに明確な結論を出すためには多数症例での検討が必要であろう。

8) 山中は東女医大でのコホート研究 IORRA データベースを用いた解析から、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は医療経済学的にも妥当であるものの、安易な使用は費用対効果において他の抗リウマチ薬に劣る可能性も提示した。また、津谷は生物学的製剤の費用効用文責に有用な判断樹モデルの構築を目指している。

#### D. 考察

本研究を通じて、我が国における生物学的製剤使用

の実態がさらに明らかとなりつつあり、治療ガイドラインの改訂、呼吸器合併症診断フローチャートの作成などによって副作用の実態、副作用の早期診断法及び早期治療法などが次々と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、一方で肺炎、結核の多発合併のみならず PCP などの我が国特有の有害事象の発生も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であると考えられる。一方、本研究によって PCP はわが国生物学的製剤使用 RA 患者に特異的にみられる重篤副作用である可能性が明らかとなったが、まだ発生頻度の経時的減少はみられておらず、今後の検討課題である。

#### 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る、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. J. Ogawa, M. Harigai, K. Nagasaka, T. Nakamura, N. Miyasaka: Prediction of and prophylaxis against Pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium-or high-dose corticosteroids therapy. Mod. Rheumatol. 15:91-96, 2005
2. N. Miyasaka, T. Takeuchi, K. Eguchi:

- Proposed Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 15:4-8, 2005
3. N. Miyasaka, T. Takeuchi, K. Eguchi: Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol.* 16:63-67, 2006
  4. N. Miyasaka: Etanercept and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Therapy* 3(3):365-373, 2006
  5. Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tokunaga M, Tsujimura S, Nakatsuka K, Adachi T, Tanaka Y. Detection of *Pneumocystis carinii* by DNA amplification in patients with connective tissue diseases: Reevaluation of clinical features of *P. carinii* pneumonia in rheumatic diseases. *Rheumatology* (2004) 43, 479-485
  6. T. Abe, T. Takeuchi, N. Miyasaka, H. Hashimoto, H. Kondo, Y. Ichikawa, I. Nagata: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 33:37-44, 2006
  7. Takeuchi T, Amano K, Kameda H, Abe T. Anti-TNF biological agents in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Allergology International* 54(2):191-202, 2005.
  8. Takeuchi T, Amano K, Kameda H. Impact of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. *Inflammation and Regeneration* 2006;26:148-159.
  9. Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T. Retrospective study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). *Mod Rheumatol* (in press).
  1. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Humanized Anti-interleukin 6 Receptor Antibody. *Arthritis Rheum.*2004, 50: 1761-69.
- H. 知的財産権の出願・登録  
特になし

### 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に関する研究

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

研究要旨

【研究目的】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、日和見感染症、悪性腫瘍特に悪性リンパ腫などの重篤な有害事象との関連が懸念され、これらの有害事象の発生頻度に民族差のある可能性も示唆されている。かかるデータを収集するためには専門医療施設から広く患者を集積し、長期観察を行なうための登録システムが必要不可欠である。そこで、『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使用 RA 患者に関する安全性情報を収集し、薬剤の適正使用に役立てることを本研究の目的とした。

【方法】厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業リウマチ内科系3班（宮坂班・竹内班・江口班）に所属する施設およびその関連施設、計19医療機関を対象とした。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。平成17年5月に大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を利用して REAL を立ち上げ、インターネットを利用した患者登録および6ヶ月毎の追跡調査を開始した。各施設から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）または DMARD による治療を受けている患者を登録した。

【結果】平成17年7月の登録開始以降、登録患者数は順調に増加し平成19年1月末までに合計1008名の患者が登録され、追跡調査中である。重篤な有害事象は全体で20件（9.6件/100患者・年）報告されている。患者登録および追跡調査のデータ収集を簡便にするため、REAL 研究システムの完全な Web 化を行なった。平成18年12月に当初の FileMaker を利用したアップロードシステムから新システムへの移行を完了した。

【考察】わが国では全国規模の RA 患者登録システムは存在せず、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確立された。生物学的製剤に関しては全例市販後調査（全例 PMS）を製薬企業が実施して一定の成果を挙げているが、本システムは①ユーザー側の視点に立ち、②第3者が実施し、③一般の DMARD 使用患者群を設定し、④長期の観察を行なう点で製薬企業が実施する PMS とは大きく性格を異にするものである。

【結論】全国規模の RA 患者登録システムを構築し、生物学的製剤の長期安全性を監視する基本的な体制を整えた。今後さらに登録患者数を増やし、継続して追跡調査を行なうことによりわが国独自のエビデンスを発信することができる。

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チ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。平成 17 年度および平成 18 年度はこのシステムを実際に運用し、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た。本研究では、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。3 年度間の研究成果を以下に報告する。

## B. 研究方法

1. 各年度の研究進捗状況：まず平成 16 年度に「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（ファイルメーカープロを使用）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。次に平成 17 年度には UMIN INDICE（大学病院医療情報ネットワークインターネット医学研究データセンター）を用いて、実際の症例登録とデータ収集を開始した。平成 18 年度も引き続き患者登録、データ収集を継続すると共に、登録患者数増加に伴いデータマネジメントを効率化するためにデータ入力用の Web システムを開発し、平成 18 年 12 月末に完全に新システムに移行した。

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 19 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。本研究についての一般（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。

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。

（倫理面への配慮）

研究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）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。

## 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: 16 施設で患者登録が開始され、平成 19 年 1 月末までに合計 1,008 名の患者が登録された。患者登録は平成 17 年 6 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。

2. 登録患者の臨床的解析: 平成 18 年 10 月 31 日までに初回入力フォームが固定された 607 例 (B 群 272 例、C 群 335 例) の臨床的特徴を解析した。男女比は B 群男性 19.0%、女性 81.0%、C 群男性 17.5%、女性 82.5%、RA 罹病期間の平均値は B 群 8.9 年、C 群 10.0 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 17.0%、stage II 35.6%、stage III 18.3%、stage IV 29.1%であり、class I 23.7%、class II 60.9%、class III 13.9%、class IV 1.5%であった。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 4-6)。

3. これまでに報告された重篤な有害事象: 経過入力フォームが回収されている症例を対象に、重篤な有害事象の頻度および内容を検討した。重篤な有害事象の総件数 (複数報告症例有り) は、B 群 9 件 (10.6/100 患者・年)、C 群 11 件 (9.0/100 患者・年) であった。そのうち感染症は B 群 3 件、C 群 6 件、悪性腫瘍は B 群 1 件、C 群 2 件であった。

## D. 考察

RA に関する患者登録システムとは体系的かつ科学的に RA 患者コホート (RA 患者集団) をフォローアップするシステムである。担当医師が RA 患者に対して日常臨床で行なう治療と同様な治療を登録された患者集団は受け、特別な治療介入は行なわれない。患者登録システムを用いた生物学的製剤の長期観察研究は、これまで述べてきたような二重盲検ランダム化比較試験や短期間の全例 PMS では不十分な点を

補うことが出来る。長期観察研究によって、その国 (地域) における実施診療下での生物学的製剤の対象患者プロフィール、有効性、安全性に関するデータなどが把握でき、生物学的製剤間の比較、複数のリウマチ性疾患間での比較、医療経済学的研究などが可能となる。さらに、これらのデータを諸外国のデータと比較することにより、民族差・地域差を明らかにすることも可能となる。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。

3 年間の本研究の第 1 の成果は、これまでわが国には存在しなかった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を確立し、完全なオンラインシステムを完成させ、その運用を軌道に載せたことである。REAL 以外の日本国内における大規模 RA 患者登録システムとして、IORRA (Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis)、NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) が挙げられるが、前者は単一医療施設内の、後者は医療施設グループ内のデータベースである点で REAL とは異なっている。第 2 の成果は本研究において生物学的製剤使用 RA 患者と非使用 RA 患者を同時に収集し、両者の比較を可能にした点である。生物学的製剤の短期的あるいは長期的安全性については生物学的製剤を発売した製薬企業各社が市販後全例調査を行い、データを収集しているが、いずれも比較対象群を持たないため、既存治療との安全性の比較が出来ない。REAL では、両群のデータを収集しているため比較対象が可能であり、より科学的な安全性評価が可能である。

観察研究は継続することにより、初めて医学的に意味のあるデータとなる。欧米の登録システムから発表された論文を参考にすると、意味のある研究成果を得るためには少なくとも 3 年間の患者データ収集が必要と考えられる。REAL は実際にデータ登録を開始してようやく 1 年半であり、長期安全性を明らかにするためには登録症例数を増やすと共に、現在の登録症例を長期に追跡していくことが最も重要である。

## E. 結論

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)]』を開発・運用し、1000例以上のRA患者を登録した。登録患者の人口統計学的特徴、疾患活動性、重篤な有害事象を解析し、生物学的製剤使用RA患者と非使用RA患者を比較した。患者登録システムを用いた観察研究は、継続的な運用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フォローアップをお願いしていく必要がある。

## F. 健康危険情報

現時点では該当事項はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文】

- 1) J Ogawa, M Harigai, T Akashi et al.: Exacerbation of chronic active Epstein-Barr virus infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:1667-1669.
- 2) Kawamoto M, Harigai M, Hara M, et al.: Expression and function of inducible co-stimulator in patients with systemic lupus erythematosus: possible involvement in excessive interferon- $\gamma$  and anti-double-stranded DNA antibody production. *Arthritis Research* 2006, 8:R62
- 3) Ochi S, Harigai M, Mizoguchi F, et al.: Leflunomide-related acute interstitial pneumonia in two patients with rheumatoid arthritis: autopsy findings with a mosaic pattern of acute and organizing diffuse alveolar damage. *Mod Rheumatol* 2006, 16:316-320.

#### 【和文】

- 1) 針谷正祥、小池竜司： 大学における「薬害監視

学講座」の設立。日本医師会雑誌 134 (11) : 2165, 2006.

- 2) 針谷正祥： ニューモシスチス肺炎. 内科 97 (4) : 680-683, 2006.
- 3) 針谷正祥： RAに対するCTLA-4-Ig療法 -抗CD4モノクローナル抗体との違いは何か-. 分子リウマチ 3 (2) : 149-154, 2006.
- 4) 針谷正祥： 多発性筋炎・皮膚筋炎 (特集 内科疾患最新の治療-専門家からのアドバイス-). 内科 (増大号) 97 (6) : 1222-1223, 2006.
- 5) 針谷正祥、小池竜司： 日本における生物学的製剤の安全性評価とデータベース構築. リウマチ科 35 (5) : 422-428, 2006.
- 6) 針谷正祥： 免疫抑制薬の種類と使い方. *Medicina* 43 (6) : 968-970, 2006.
- 7) 針谷正祥： 生物学的製剤と感染症 (治療のピットフォール). *治療学* 40 (7) : 786-787, 2006.
- 8) 針谷正祥： ACRコアセットを用いた評価 (特集 最新の関節リウマチ評価法). リウマチ科 36 (3) : 237-243, 2006.
- 9) 針谷正祥： abatacept : T細胞をターゲットにしてなぜ効くのか (特集 : 関節リウマチのaggressive therapy). *Mebio* 23 (12) : 83-92, 2006.
- 10) 宮坂信之、小池竜司、針谷正祥： 生物学的製剤を安全に使用するために. 整形・災害外科 49 (6) : 695-704, 2006.

### 2. 学会発表

#### 【国際学会】

- 1) Komano, Y., Harigai, M., Koike, R., et al.: Predictors of Pneumocystis Pneumonia (PCP) in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) Under Infliximab (IFX) Therapy: A Multicenter Case-Control Study. *Arthritis & Rheum (Abstract Supplement, 2006 Annual Scientific Meeting)*, Washington, DC, USA.

#### 【国内学会】

- 1) 針谷正祥: Abatacept: T細胞を標的とする新たな生物学的製剤。(生物学的製剤: 有用性、治療反応



性の予測、副作用). 第 50 回(中)日本リウマチ学会  
総会・学術集会、長崎

- 2) 針谷正祥、小池竜司、小川 純、宮坂信之:関節リウマチにおける生物学的製剤の Post-Marketing Surveillance (PMS)の現状と課題: PMS は今後どうあるべきか。第 50 回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、長崎
- 3) 小川 純、小池竜司、宮坂信之、針谷正祥:関節リウマチ(RA)患者に対するインフリキシマブ(IFX)投与下のニューモシスティス肺炎(PCP)症例のレトロスペクティブ検討。第 50 回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、長崎
- 4) 針谷正祥、小川純、小池竜司、他:日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム。第 50 回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、長崎
- 5) 針谷正祥:T 細胞を標的とする生物学的製剤による関節リウマチの治療 (シンポジウム4: 生物製剤を用いた疾病の制御)。第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、西宮
- 6) 針谷正祥:生物学的製剤使用上の問題点。(関節リウマチへの生物学的製剤: いつ始めるのか、中止は可能か)。第 21 回日本臨床リウマチ学会、東京。
- 7) 針谷正祥:インフリキシマブによる炎症制御。(炎症制御における分子標的療法)。第 27 回日本臨床薬理学会年会、東京。

H. 知的財産権の出願・登録  
現時点では該当事項はない。

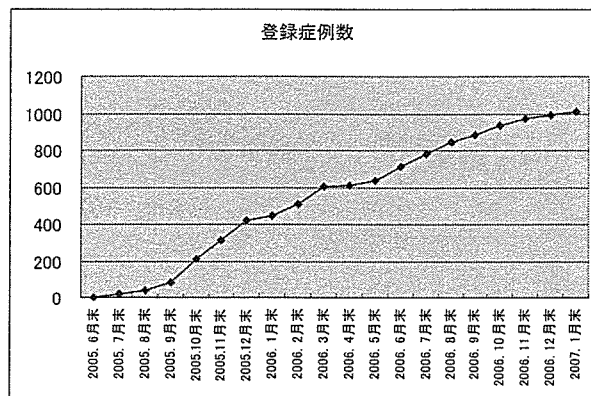


図1 2007年1月末日までの登録症例数の推移

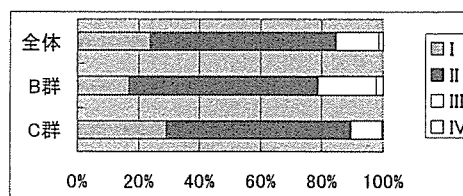


図2 登録患者の Class 分類 (平成 18 年 11 月)

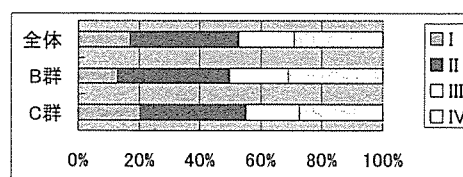


図3 登録患者の Stage 分類 (平成 18 年 11 月)

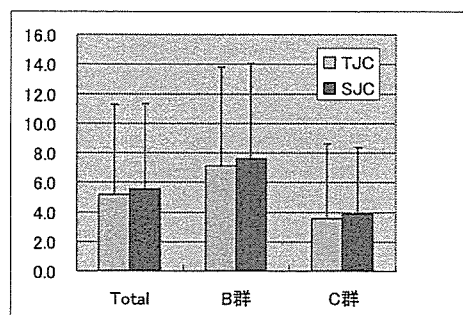
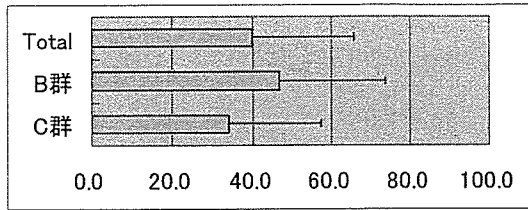
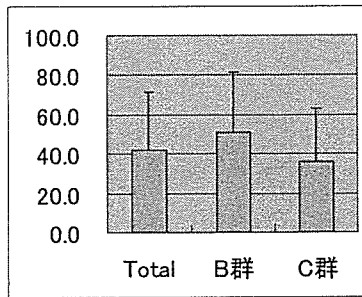


図4 登録患者の圧痛・腫脹関節数 (平成 18 年 11 月)

(1)



(2)



(3)

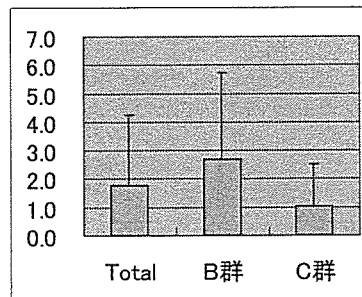


図5 登録患者の(1) VAS、(2) 赤沈、(3) CRP (平成 18 年 11 月)

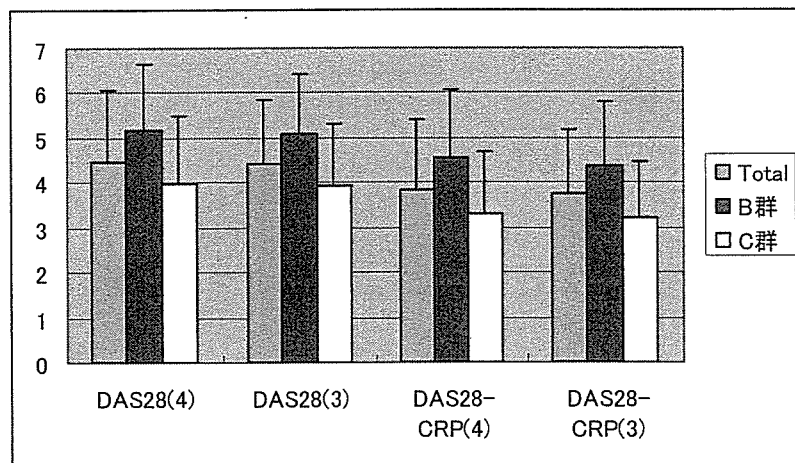


図6 登録患者の DAS28 (平成 18 年 11 月)

## 関節リウマチ治療における新規生物学的製剤の治療方針の作成とデータベース策定に関する研究

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副作用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（肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎など）やアナフィラキシーを始めとする重篤な副作用を起こしうること、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、我が国にはこれまで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ていなかったために、昨今生物学的製剤の使用に伴って出現している副作用が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、副作用早期発見のための診断法の確立、副作用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。

### 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短期的および長期的安全性情報の収集を行い、副作用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) 生物学的製剤使用統一ガイドラインの策定と呼吸器感染症鑑別診断フローチャートの作成；これまでにインフリキシマブ使用による呼吸器合併症、特に肺炎、結核、ニューモシスチ

ス肺炎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作成及び改訂を行う。さらに、生物学的製剤使用中の患者が発熱、咳、呼吸困難などの症状を発症した場合の鑑別診断に有用なアルゴリズムの策定を試みる。これによってその後の肺炎及び結核発生率に変化がみられたか、治療成績は向上し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スチス肺炎 (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 (PAT 研究)。

#### (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 (コントロール群) 及び 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。平成 18 年 11 月末現在 971 例 (生物学的製剤群 536 例、コントロール群 435 例) が登録されている。

- 2) 宮坂が中心となって内科系リウマチ班 (主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美) が合議を行い、インフリキシマブとエタネルセプトの使用ガイドラインを個別に作成し、さらに最終年度にこれらを統合したガイドラインを作成した。さらに、肝炎、非結核性好酸菌症などを合併した際、手術が必要な場合、妊娠時などの用法についてガイドラインに追記を加えた。また、生物学的製剤使用時に患者に発熱、咳、呼吸困難などがみられた際の診断のフローチャートを作成し、鑑別診断が容易に行うことができるように配慮をした。なお、本ガイドライン及びフローチャートは日本リウマチ学会で承認をされた後、臨床現場に配布をされている。
- 3) 針谷及び宮坂らは、インフリキシマブ使用中に 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 14 施設から得られた 22 症例と 3 施設から得られた PCP 非発症 104 症例を比較・解析したところ、PCP 発症までの期間は 17 例 (77%) が 14 週以内に発症していることが判明した。また、PCP 発症時には末梢血リンパ球数 ( $p=0.006$ )、血清アルブミン値 ( $p<0.001$ )、血清 IgG 値 ( $p<0.001$ ) は非 PCP 群に比して PCP 発症群で有意の低値を示した。さらに Cox 比例ハザードモデルにより独立した PCP 発症危険因子として、年齢 65 歳以上 (hazard ratio 3.77)、肺疾患の合併 (2.54)、プレドニゾン投与量 6mg 以上 (3.76) が同定された。また、亀田はインフリキシマブ投与患者における  $\beta$ -D グルカン測定は PCP 発症のモニタリングに有用であることを確認した。