

- adalimumab therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analysis for the best use of adalimumab in daily practice. *Mod Rheumatol.* [Epub ahead of print]
7. Yabe Y, Kojima T, Kaneko A, Asai N, Kobayakawa T, Ishiguro N. A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) Study. *Mod Rheumatol.* [Epub ahead of print]
 8. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Ito T, Terabe K, Fukaya N, Kanayama Y, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Fujibayashi T, Kojima M, Ishiguro N; for the TBC. Study protocol of a multicenter registry of patients with rheumatoid arthritis starting biologic therapy in Japan: Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) Study. *Mod Rheumatol.* 2012 Jun;22(3):339-45.
 9. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Terabe K, Fukaya N, Tsuchiya H, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Ishiguro N. Early aggressive intervention with tocilizumab for rheumatoid arthritis increases remission rate defined using a Boolean approach in clinical practice. *Mod Rheumatol.* 2012 Jun;22(3):370-5.
 10. Hayashi M, Kojima T, Funahashi K, Kato D, Matsubara H, Shioura T, Kanayama Y, Hirano Y, Ishiguro N. Effect of total arthroplasty combined with anti-tumor necrosis factor agents in attenuating systemic disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012 Jun;22(3):363-9.
 11. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Tsuboi S, Ishiguro N. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis patients with a history of deep prosthetic joint infection: a report of four cases. *Mod Rheumatol.* 21(5):542-7. 2011
 12. Hayashi M, Kadomatsu K, Kojima T, Ishiguro N. Keratan sulfate and related murine glycosylation can suppress murine cartilage damage in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 409(4):732-7. 2011
 13. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, Ishiguro N. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 29(5):495-500. 2010
 14. Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Furukawa T. : Exploring the link between depression and rheumatoid arthritis: prospects for optimal therapeutic success. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 5(3): 273-275. 2010
- ## 2. 学会発表
1. 小嶋俊久、高橋伸典、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、石黒直樹. 早期関節リウマチ診断における変形性関節症との鑑別. 第56回日本リウマチ学会、2012.4.26-28
 2. 小嶋俊久、金子敦史、平野裕司、林真利、矢部裕一朗、小口武、三宅洋之、高木英希、藤林孝義、渡辺剛、高橋伸典、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、服部陽介、石川尚人、寺部健哉、石黒直樹. 高齢者

- における生物学的製剤治療の安全性－
Tsurumi Biologics Communication
Registry(TBCR)登録症例における肺関
連有害事象の発生頻度から－.第 56 回日
本リウマチ学会、2012.4.26-28
3. 小嶋俊久、高橋伸典、来田大平、金子敦
史、平野裕司、林真利、矢部裕一朗、杉
浦文昭、三宅洋之、土屋廣起、金山康秀、
藤林孝義、渡辺剛、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、服部陽介、吉岡裕、石黒直樹.
関節リウマチの TNF α 阻害による効果
不十分例における Abatacept の有効性
Tsurumi Biologics Communication
Registry(TBCR)登録例から.第 56 回日本
リウマチ学会、2012.4.26-28
 4. 小嶋俊久、高橋伸典、舟橋康治、加藤大
三、松原浩之、石黒直樹.関節リウマチに
よる膝関節破壊に対する生物学的製剤の
中期 (5 年) 成績.第 85 回日本整形外科
学会、2012.5.17-20
 5. T. Kojima, K. Funahashi, N. Takahashi,
D. Kato, H. Matsubara, Y. Hattori, N.
Ishiguro and TBCR study
group.Importance of Monitoring of
C-Reactive Protein during Treatment
in RA Patients with
Tocilizumab.eular2012, 2012.6.6- 9、
 6. 石黒直樹、小嶋俊久. 生物学的製剤の種
類と外科治療のリスク. 第 55 回日本リウ
マチ学会 2011.7.17-20 神戸.
 7. 小嶋俊久、林真利、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、石黒直樹. RA 手術周術期での
注意点-手術療法の risk-benefitを考える
－. 第 55 回日本リウマチ学会
2011.7.17-20 神戸.
 8. 小嶋俊久、林真利、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、金子浩史、小口武、高木英希、
矢部裕一朗、平野裕司、石川尚人、三宅
洋之、藤林孝義、加藤武史、石黒直樹.継
続率からみた生物学的製剤の治療現状と
予後予測-多施設 (TBC) 登録 1481 例よ
り－. 第 55 回日本リウマチ学会
2011.7.17-20 神戸.
 9. 小嶋俊久、矢部裕一朗、林真利、舟橋康
治、加藤大三、松原浩之、小早川知範、
斉藤究、塩浦朋根、金子浩史、平野裕司、
石黒直樹. トシリズマブ治療時の CRP の
モニタリングの意義－多施設共同研究
(TBC) より－. 第 55 回日本リウマチ学
会 2011.7.17-20 神戸.
 10. 林真利、小嶋俊久、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、石黒直樹、小口武、金子敦史、
高木英希、金山康秀、平野裕司、三宅洋
之、石川尚人、矢部裕一朗、加藤武史、
藤林孝義. エタネルセプトの投与回数に
よる検討－TBC のデータから－. 第 55
回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神
戸.
 11. 服部陽介、小嶋俊久、石黒直樹、金子敦
史、平野裕司、藤林孝義、寺部健哉. 名
古屋大学整形外科関連施設(TBC)におけ
る RA に対するアダリムマブ投与中止例
の検討. 第 55 回日本リウマチ学会
2011.7.17-20 神戸.
 12. 小嶋俊久、金子敦史、石川尚人、平野裕
司、三宅洋之、林真利、舟橋康治、加藤
大三、松原浩之、石黒直樹. 生物学的製
剤使用中の有害事象発生の経年的変化－
多施設生物学的製剤治療研究 (TBC) 登
録症例から－. 第 23 回中部リウマチ学会
2011.9.3 長野.
 13. 林真利、小嶋俊久、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、石黒直樹. infliximab 初回投
与後に発症した肺炎球菌性多発関節炎の
一例. 第 23 回中部リウマチ学会 2011.9.3
長野.
 14. 舟橋康治、小嶋俊久、林真利、加藤大三、
松原浩之、石黒直樹、杉浦一充. 乾癬性
関節炎症例に対する 3 例の Adalimumab
の使用経験. 第 23 回中部リウマチ学会
2011.9.3 長野.
 15. 小嶋俊久、林真利、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、石黒直樹、J.S.Mort、A.R.Poole.
関節リウマチ患者における血中 II 型コラ

- ーゲン分解産物の軟骨破壊マーカーとしての意義.第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20-21 前橋.
16. 服部陽介、小嶋俊久、加藤大三、石黒直樹. 選択的エストロゲンモジュレーターは TNF- α により誘導される軟骨細胞のアポトーシスを ERK1/2 経路を介して阻害する. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20-21 前橋.
 17. Toshihisa Kojima. Early Aggressive Intervention for Rheumatoid Arthritis Increases Rate of Remission Defined Using a Boolean Approach in Clinical Practice with Tocilizumab. ACR2011. 2011.11.5-9 シカゴ
 18. 小嶋俊久、岡敬之、吉村典子、Poole AR、石黒直樹. OA 発生要因と II 型コラーゲン分解産物の関連.第 25 回日本軟骨代謝学会 2012.3.9-10 名古屋
 19. Toshihisa Kojima, Robin A Poole, Naoki Ishiguro. How Can WE Know the Response of Chondrocyte in Articular Cartilage to Pathological and Physiological Stimulation in vivo? - Role of Clearance of Type II Collagen by Collagenase in Osteoarthritis - 10International Symposium on biomimetic Materials Processing and first International Symposium on Water Science and Technology. 2010.1.26-29. Nagoya (Japan)
 20. 小嶋俊久、Mort JS、Poole AR、石黒直樹. カテプシン K による尿中 II 型コラーゲン分解産物 (C2K) の年齢、性による変化-コラーゲナーゼによる尿中 II 型コラーゲン分解産物 (C2C)、NTx との比較-.第 23 回日本軟骨代謝学会 2010.4.1-2. 鹿児島
 21. 小嶋俊久、萩野昇、森美賀子、石黒直樹、宮坂信之、山中寿、竹内勤、當間重人、山本一彦. 人工関節置換術を施行した関節リウマチ患者の治療状況-全国 10000 例の横断的疫学調査より-. 第 83 回日本整形外科学会 2010.5.27-30 東京
 22. T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, N. Ishiguro. Association of the Dysfunction of Upper Limbs with Depression in the Patients with Rheumatoid Arthritis Controlled to Low Disease Activity by Treatment Using Infliximab Combined with MTX. eular2010 2010.6.16-19.Rome(Italy)
 23. T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, Y. Hirano, T. Oguchi, H. Takagi, H. Ishikawa, Y. Yabe, A. Kaneko, N. Ishiguro, TBC Drug Survival Rate for Infliximab and Etanercept Combined with Low Dose MTX in Japan- Results from 6 years of Surveillance of Clinical Practice in Japanese TBC Registry for the Patients with Rheumatoid Arthritis Using Biologics. eular2010 2010.6.16-19 Rome(Italy)
 24. 小嶋俊久、金山康秀、林真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、金子敦史、高木英希、小口武、平野裕司、石川尚人、矢部裕一郎、山本一彦、石黒直樹. 関節リウマチのエタネルセプトによる治療状況- 2 つの多施設共同研究から-.第 22 回中部リウマチ学会 2010.9.4 新潟
 25. 小嶋俊久、John S. Mort、Anthony R. Poole、石黒直樹-II 型コラーゲン分解におけるカテプシン K の役割-コラーゲナーゼによる II 型コラーゲン分解、アグリカンの分解との比較-. 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会.2010.10.14-15 京都
 26. Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, John S Mort, Anthony R Poole.The role of cathepsin K on IL-1-induced degradation of type II collagen in explants culture of human cartilage

with measurement of cathepsin K-generated specific site.2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. 2011.1.13-16 Long Beach(USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特許 1 件

寺岡啓、石黒直樹 他. 登録番号:特許第4535691 号 発明の名称:生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体

特許出願 2 件

・石黒直樹 他. 特許出願 2008-241066 公開番号:特許公開 2010-70506 発明の名称:肺炎の治療および予防用医薬組成物

・大野欽司、石黒直樹、鬼頭浩史、三島健一 特願:2011-185306 発明等の名称:骨形成促進剤及びその用途

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

関節リウマチ患者登録システム (REAL) を用いた生物学的製剤の安全性と有効性に関する研究

研究分担者 針谷 正祥 東京医科歯科大学 薬害監視学講座 寄附講座教授

研究要旨

我が国における関節リウマチ (RA) 患者に対する生物学的製剤の実臨床での安全性と有効性のエビデンスを確立するため、『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)]』データベースを使用し、生物学的製剤の中・長期安全性と有効性を検討した。

H22 年度は、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用 RA 患者を対照として、TNF 阻害薬 (TNFI) 使用開始から 3 年間の重篤な有害事象 (SAE) 及び重篤感染症 (SI) の発現頻度、内容、TNFI 使用と SI 発現の関連性などを解析した。その結果、最長 3 年までの観察期間においてインフリキシマブ (IFX) またはエタネルセプト (ETN) の継続投与は、TNFI 非曝露に比較して SI 発現リスクを有意に上昇させることが示された。一方、TNFI 間の SI 発現リスクには有意な差を認めなかった。

H23 年度は、IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブ (TCZ) と TNFI の投与継続率と中止理由の比較、および有害事象による中止リスク因子の同定を目的として、TNFI または TCZ 使用開始から 2.5 年間の投与継続率、中止理由の比較及び有害事象 (AE) による中止リスクを解析した。その結果、最長 2.5 年までの観察期間において投与中止理由の内訳は治療群によって異なり、IFX または TCZ を使用した場合には、ETN に比較して AE による投与中止リスクが有意に高いことが示された。

H24 年度は、TNFI のベネフィット・リスクバランスの経年変化を評価するため、2005 年から 2007 年に TNFI を開始した群 (2005 年群) と 2008 年以降に TNFI を開始した群 (2008 年群) で、TNFI 開始後 1 年間の SAE の発現頻度と疾患活動性を比較した。その結果、2008 年群の SI 発現リスクは 2005 年群と比較して有意に低下した一方で、ベースラインから 1 年後の疾患活動性の変化量には両群に有意差は認めなかったことから経年的に REAL コホート登録 RA 患者における TNFI 治療のベネフィット・リスクバランスが改善したことが明らかになった。本研究は、REAL 研究参加医療機関との共同研究である。

A. 研究目的

生物学的製剤による関節リウマチ (RA) の治療戦略を確立するには、実臨床における生物学的製剤の中・長期安全性や有効性の解析が必要不可欠である。そこで、我々は『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)]』を用いて、①疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用 RA

患者を対照として Tumor necrosis factor 阻害薬 (TNFI) 開始後 3 年間の安全性を明らかにすること (H22 年度)、②IL-6 阻害薬と TNFI の投与継続率と中止理由の比較および有害事象による中止リスク因子を同定すること (H23 年度)、③TNFI のベネフィット・リスクバランスの経年変化を評価すること (H24 年度) を目的とする本研究を実施した。

B. 研究方法

REALに参加している計27医療機関を対象とし、各施設からA.アメリカリウマチ学会の1987年分類基準によってRAと診断された患者、B.研究参加の文書同意が得られた患者、C.生物学的製剤または疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)による治療(過去6ヶ月以内に開始)を受けている患者を登録した。

①(H22年度)TNF阻害薬曝露患者(曝露群、 $n=727$)および生物学的製剤非曝露かつ非生物学的DMARDs(nbDMARD)を開始(変更・追加含む、一部患者は登録前から継続)した患者(非曝露群、 $n=571$)を対象とし、薬剤の使用開始から3年以内に生じたSAEおよび重篤感染症(SI)の頻度(IR、100患者・年[PY]あたり[95%信頼区間])・特徴・発現リスクを解析した。②(H23年度)インフリキシマブ使用群(IFX群、 $n=412$)、エタネルセプト使用群(ETN群、 $n=442$)およびトシリズマブ使用群(TCZ群、 $n=168$)を対象とし、薬剤の使用開始から2.5年の投与継続率、中止理由を比較し、有害事象(AE)による投与中止リスク因子をCox比例ハザードモデルを用いて解析した。③(H24年度)2005-2007年にIFXまたはETNを新たに開始した患者(2005年群、 $n=716$)および2008-2011年にIFXまたはETNまたはアダリムマブを新たに開始した患者(2008年群、 $n=353$)を対象とし、薬剤の使用開始から1.0年の重篤有害事象(SAE)の内容、IR、Cox比例ハザードモデルを用いてSIの発現リスクを同定した。疾患活動性は、観察開始時、1.0年後、観察開始時から1.0年後のDAS28(3/CRP)の変化量をそれぞれStudentのt検定を用いて両群間で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学医学部附属病院治験等倫理審査委員会ならびに各参加施設の倫理委員会にて承認されている。本研究はヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に従い実施した。

C. 研究結果

①(H22年度)観察開始時における患者背景を比較すると、曝露群は非曝露群に比較し有意に平均年齢が低く(曝露群56.3歳、非曝露群59.3歳、 $p<0.001$)、DAS28(3/CRP)による平均疾患活動性が高く(曝露群3.9、非曝露群2.9、 $p<0.001$)、メトトレキサート(MTX)平均使用量が高く(曝露群7.6mg/週、非曝露群6.4mg/週、 $p<0.001$)、プレドニゾロン換算10mg/日以上(副腎皮質ステロイド)の使用率が高く(曝露群9.1%、非曝露群1.9%、 $p<0.001$)、糖尿病合併率が有意に高かった(曝露群12.0%、非曝露群5.8%、 $p<0.001$) (表1)。SAEおよびSI発現率(/100患者・年)(95%信頼区間)は曝露群(観察期間1480.1患者・年)で14.39(12.55-16.42)、5.54(4.44-6.84)、非曝露群(観察期間1104.1患者・年)で8.60(7.00-10.47)、2.72(1.87-3.83)であった。SAEおよびSIの未調整発現率比は1.67(1.31-2.13)、2.04(1.34-3.10)といずれも曝露群は非曝露群に比較して有意に高かった。

Poisson回帰分析により背景因子を調整した結果、3年までのTNFI継続投与のSI発現における相対危険度(RR[95%CI])は、1.97[1.25-3.19] ($p=0.0045$)と有意に上昇した(表2)。また、TNFIのRRは観察開始1年までは有意に上昇し(2.40[1.20-5.30])、2年目以降は有意なリスクの上昇は認めなかった(1.38[0.80-2.43])。TNF阻害薬間のSI発現リスクの違いを検討した結果、TNF阻害薬の種類はSI発現頻度と関連しないことが示された。

②(H23年度)観察開始時における患者背景を比較すると、ETN群とTCZ群はIFX群に比較し有意に高齢で($p<0.001$)、肺疾患($p<0.001$)や糖尿病($p=0.015$)の合併率が有意に高かった。REAL登録前の生物学的製剤の非使用率はIFXでは96.4%、ETN群では83.9%、TCZ群では46.4%だった($p<0.001$)。経口ステロイド薬の使用率($p=0.008$)はETN群で有意に高かった(表3)。

生物学的製剤を中止した人数は IFX 群では 157 名 (38.1%)、ETN 群では 130 名 (29.4%)、TCZ 群では 51 名 (30.4%) だった (χ^2 乗検定 $p=0.019$)。中止理由の内訳は各治療群で異なっており (χ^2 乗検定 $p=0.026$)、疾患活動性の低下による中止率は IFX 群では 13.4% と他 2 群と比較して有意に高かった (ETN 群 5.4%、TCZ 群 3.9% χ^2 乗検定による調整済み残差 $p<0.05$) (表 4)。最も多く報告された中止理由は IFX 群では LOE、ETN では AE、TCZ 群では LOE と AE だった。中止理由別の投与中止率を 3 群間で比較したところ、AE による中止率は 3 群間で統計学的有意差は認められなかった (図 1A)。LOE による中止率は ETN 群と比較して IFX 群 ($p=0.004$) と TCZ 群 ($p=0.041$) で有意に高く (図 1B)、IFX 群の疾患活動性の低下による中止率は ETN 群と比較して有意に高かった ($p=0.001$) (図 1C)。AE または LOE による中止率は ETN 群と比較して IFX 群 ($p=0.009$) や TCZ 群 ($p=0.020$) で有意に高かった (図 1D)。Cox 比例ハザード分析により背景因子を調整した結果、IFX または TCZ の投与は AE による中止リスクを有意に上昇させた (IFX HR 1.69[1.14–2.51]、TCZ HR 1.98[1.04–3.76])。

③ (H24 年度) 観察開始時における患者背景を比較すると、2008 年群は 2005 年群と比較し有意に罹病期間が短く ($p=0.001$)、疾患活動性が有意に低かった ($p=0.001$)。メトトレキサートの使用率 ($p<0.001$) および投与量 ($p=0.010$) は 2008 年群で有意に高く、経口ステロイド薬の使用率 ($p<0.001$) は 2005 年群で有意に高かった (表 5)。発現した SAE の発現件数および IR (/100 PY[95%信頼区間]) は、2005 年群では 103 件 (16.2 [13.3–19.6]/100PY)、2008 年群では 41 件 (15.2 [11.0–20.3]/100PY) だった。2005 年群に対する 2008 年群の SAE および SI の IRR はそれぞれ 0.93 (0.65–1.34)、0.50 (0.24–1.03) だった。Cox 比例ハザード分析により背景因子を調整した結果、2008 年群の SI 発現リスクは

2005 年群と比較して有意に低下した (HR0.43[0.20–0.93]) (表 6)。観察開始時と 1.0 年後の DAS28(3/CRP)の両方を有する患者 (2005 年群 $n=540$ 、2008 年群 $n=178$) において、観察開始時から 1.0 年後の DAS28 (3/CRP) の変化量には両群で有意差は認められなかった ($p=0.770$)。

D. 考察

TNFI 使用と感染症との関連については、複数の無作為化比較試験を解析したメタ解析により有意な関連性は否定されている一方、欧米の大規模レジストリーを用いた中・長期観察期間における解析では、TNFI は感染症の発現リスクを高めるという報告が多く存在する。その一部では TNFI の SI 発現リスクは時間依存的であることが示されており、今回の我々の結果を支持する。SI 発現リスクが 2 年目以降低下する理由として、SI を発現した患者が TNFI を中止し、相対的に SI 発現リスクの低い患者が TNFI 群に残ったことが考えられる。

生物学的製剤中止理由に治療群間で差が認められた。IFX 群における疾患活動性の低下による中止率が他 2 群と比較して有意に高かった理由として、IFX 投与中止後も低疾患活動性維持が可能であるというエビデンスに基づいた医師の処方行動が考えられる。一方で最も多く報告された中止理由が LOE であったことについては、抗 IFX 抗体による効果減弱の影響等が考えられた。また、TCZ 群における LOE による中止率が ETN と比較して高かった理由は過去の生物学的製剤非曝露の患者の割合が低かった可能性が考えられた。

2005 年群と比較して 2008 年群において SI の発現率が低下し、低疾患活動性の患者の割合が増加した原因の一つとして、医師の患者選択の変化が挙げられ、我が国の全例製造販売後調査や各種の臨床研究で得られたエビデンスや RA 治療環境の変化などの影響が考えられた。また、2005 年群に対する 2008 年群の SI 発現リスクがベースラインデータで

調整後も低かったことから、患者選択以外の因子、すなわち、治療マネージメントの改善、患者教育の進歩などの要因が SI 発現率を低下させた可能性が考えられた。

E. 結論

最長3年までの観察期間において IFX または ETN の継続投与は、TNF 阻害薬非曝露と比較して重篤感染症発現リスクを有意に上昇させることを明らかにした。TNF 阻害薬投与時は、開始前のスクリーニング、感染リスク軽減対策のみならず、投与期間中も継続した感染症に対するモニタリングおよび患者教育が治療継続のために重要である。また、最長2.5年間の TNF 阻害薬と IL-6 受容体阻害薬の投与継続率と中止理由を比較した結果、各治療群における中止率・中止理由が異なっていること、患者背景因子で調整すると、ETN と比較して IFX または TCZ の投与は、AE による投与中止リスクが高いことが明らかになった。さらに、経年的に REAL コホート登録 RA 患者における TNFI 治療のベネフィット・リスクバランスが改善した。TNFI の安全性・有効性の経年的変化はこれまでに報告がなく、今回のデータは、我が国における TNFI のファーマコビジランス活動の有効性を示唆していると考えられる。

本研究は、以下の REAL 研究参加医療機関との共同研究である。埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科、産業医科大学第一内科、筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科、横浜市立大学病態免疫制御内科、北海道大学第2内科、東京警察病院、順天堂大学膠原病内科、京都大学免疫・膠原病内科、香川大学第一内科、国立病院機構相模原病院、東京都立健康長寿医療センター、佐世保中央病院、長崎大学第一内科、神戸大学リウマチセンター、東京大学アレルギー・リウマチ内科、青梅市立総合病院、東京医科大学リウマチ・膠原病内科、神戸大学整形外科、国立病院機構長崎医療センター、東京女子医科大学

膠原病リウマチ痛風センター、慶應義塾大学リウマチ内科、倉敷広済病院、横浜市立みなと赤十字病院、東京医科大学リウマチ膠原病内科、東京共済病院、帝京大学ちば総合医療センター血液・リウマチ内科

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Harigai M, Tanaka Y, Maisawa S. Safety and Efficiency of Various Dosages of Ocrelizumab in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate Therapy: A Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Study. *J Rheumatol.* (in press.)
- (2) Yamazaki H, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole use for PCP prophylaxis. *J Rheumatol.* 38(4):777, 2011.
- (3) Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Toma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M, for the REAL Study Group. 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.* 38(7):1258-64, 2011.
- (4) Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S,

Tanaka Y, Ito K, Yamanaka H. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis.* 70(12): 2148-51, 2011.

- (5) Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Mimura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Clinical characteristics and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case – control study of 17 patients. *Mod Rheumatol.* 2012, in press.
- (6) Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. *Mod Rheumatol.* 2012 [Epub ahead of print]
- (7) Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N,

Harigai M; for the REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis.* 71:1820-1826. 2012

- (8) Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasaka K, Miyasaka N, Harigai M; for the REAL Study Group. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* *Arthritis Care Res (Hoboken).* 64:1125-34. 2012

2. 学会発表

- (1) Sakai R, et al. Incidence and risk factors of serious infections in the long-term in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving tumor necrosis factor (TNF) antagonists using the REAL database in Japan. EULAR 2010, Rome, Italy
- (2) M. Harigai. Clinical characteristics of and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF antagonists. The European League Against Rheumatism (EULAR) 2011, 示説, London, 2011.06
- (3) M.Tanaka, Y.Tanaka, M. Doi, et al. Life Prognosis of Patients with Rheumatic Diseases with Respiratory Involvements- A Retrospective,

- Multi-center Study of 887 Cases. 2011 Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, 示説, Taipei, 2011.04
- (4) M. Harigai, T. Nanki, R. Koike, et al. Biological agents in rheumatoid arthritis and risk of malignancy -results from the nation-wide cohort study in Japan, 示説, Chicago, 2011.11
- (5) Yamazaki H, Harigai M, et al. How to Assess Risks for Pulmonary Infection in Patients Receiving Immunosuppressive Treatment for Rheumatic Diseases? A Report from a Large-Scale Prospective Cohort Study. American College of Rheumatology (ACR) 2012. Washington DC, USA.
- (6) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. Drug retention rates and risk factors for discontinuation due to adverse events in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor inhibitors: comparison between biologics registries of Japan and Korea. Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Advancing Rheumatology in the Asian Pacific Region (APLAR). 2012, Dead Sea, Jordan.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

表1 曝露群と非曝露群の観察開始時における臨床的特徴の比較

	曝露群	非曝露群	p値
平均年齢	56.3	59.3	<0.001
女性(%)	82.0	83.2	0.570
平均罹病期間	9.5	8.9	0.005
平均 DAS28(3/CRP)	3.9	2.9	<0.001
平均 MTX 投与量(mg/週)	7.6	6.4	<0.001
MTX 投与量 8mg/週超(%)	10.6	4.4	<0.001
平均 PSL 投与量(mg/日)	5.7	4.6	<0.001
PSL 換算 10mg/日以上	9.1	1.9	<0.001
慢性肺疾患	21.6	18.7	0.289
糖尿病	12.0	5.8	<0.001

PSL=プレドニゾロン

表3 各治療群の観察開始時における臨床的特徴

	IFX 群	ETN 群	TCZ 群	p値
平均年齢(歳)	53.6	58.5	59.8	<0.001
女性(%)	85.9	78.1	80.4	0.011
Class (3or4) (%)	24.8	31.2	27.4	0.108
過去に使用した DMARDs \geq 3(%)	41.0	54.5	31.5	<0.001
生物学的製剤の非暴露率(%)	96.4	83.9	46.4	<0.001
DAS28(3/CRP)	4.5	4.5	5.1	0.056
MTX 投与(%)	99.3	44.6	44.0	<0.001
PSL 投与(%)	68.9	73.1	60.1	0.008
慢性肺疾患(%)	22.6	36.7	40.5	<0.001
糖尿病(%)	8.5	14.9	12.5	0.015

IFX=インフリキシマブ、ETN=エタネルセプト、TCZ=トシリズマブ Class=Steinbrocker's Class、DAS=disease activity score、CRP=C-reactive protein、MTX=メトトレキサート、PSL=プレドニゾロン

表2 重篤感染症発現に関連する患者背景因子*

患者背景因子	相対リスク	p値
IFX または ETN の継続使用	1.97 (1.25-3.19)	0.0045
年齢 (10歳増加当たり)	1.45 (1.20-1.77)	<0.001
慢性肺疾患合併	1.77 (1.15-2.70)	0.009
観察期間中の平均 DAS (3/CRP) (1.0増加当たり)	1.33 (1.05-1.66)	0.015
観察期間中の平均 MTX 投与量>8mg/週 (vs. MTX 非使用)	2.14 (1.15-3.87)	0.013
観察期間中の平均 PSL 投与量 \geq 10mg/日 (vs. PSL 非使用)	2.49 (1.08-5.50)	0.027

IFX=インフリキシマブ、ETN=エタネルセプト

*Poisson 回帰分析による解析

表4 各治療群における投与中止理由の割合(%)

中止理由	IFX 群 (n=157)*	ETN 群 (n=130)*	TCZ 群 (n=51)*
AE	36.3	43.8	45.1
LOE	43.3	36.2	45.1
疾患活動性の低下	13.4	5.4	3.9
その他	7.0	14.6	5.9

IFX=インフリキシマブ、ETN=エタネルセプト、TCZ=トシリズマブ、AE=有害事象、LOE=効果不十分

*投与中止人数

図 1A AE

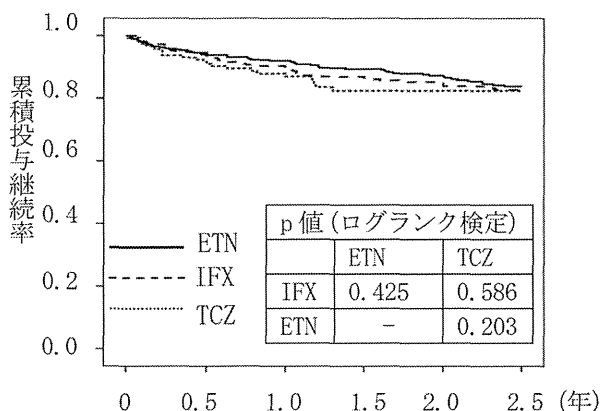


図 1B LOE

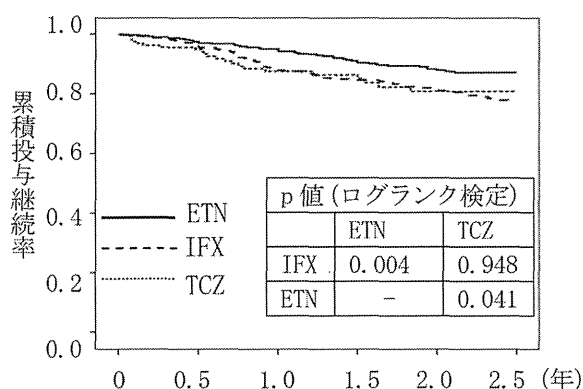


図 1C 疾患活動性の低下

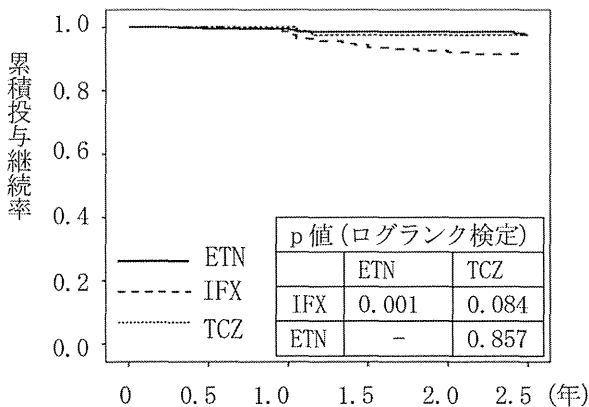


図 1D AE または LOE による中止率

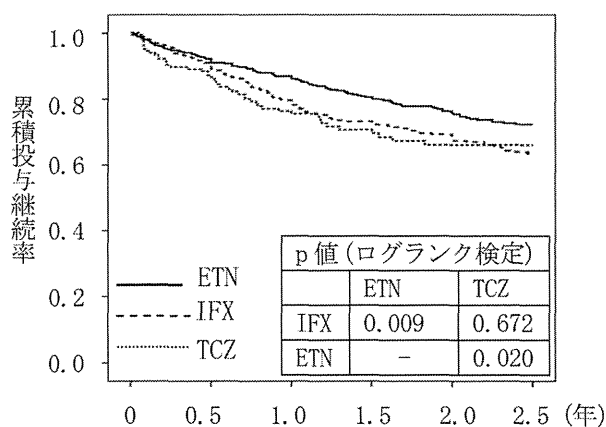


表 5 各治療群の観察開始時における臨床的特徴

	2005 年群	2008 年群	p 値
平均年齢(歳)	56.1	57.3	0.019
罹病期間(年)	9.5	8.0	0.001
女性(%)	81.8	82.8	0.830
Class (3 or 4) (%)	29.5	21.0	0.003
Stage (III or IV) (%)	53.6	37.4	<0.001
過去に使用した DMARDs ≥ 3 (%)	51.0	38.5	0.001
生物学的製剤の暴露率(%)	11.2	17.6	0.004
DAS28(3/CRP)	4.6	4.3	0.001
MTX 投与(%)	68.6	80.5	<0.001
MTX 平均投与量 (mg/週)	7.5	8.0	0.010
PSL 投与(%)	71.2	53.8	<0.001
PSL 平均投与量 (mg/日)	5.8	5.1	<0.001
合併症*	32.1	32.9	0.808

Class = Steinbrocker's Class、Stage = Steinbrocker's Stage、DAS = disease activity score、CRP = C-reactive protein、MTX = メトトレキサート、PSL = プレドニゾロン

*合併症 = 肺合併症または糖尿病または肝疾患または腎疾患

表 6 重篤な感染症の発現リスク*

患者背景因子	ハザード比 (95%CI)	p 値
2008 年群 (v.s.2005 年群)	0.43 (0.20-0.93)	0.031
年齢 (10 歳増加当たり)	1.76 (1.31-2.39)	<0.001
男性 (v.s.女性)	0.45 (0.18-1.16)	0.099
Class (3 or 4) (v.s.1 or 2)	1.26 (0.69-2.32)	0.458
合併症あり (v.s.合併症なし)	2.23 (1.18-4.23)	0.014
PSL 使用 (v.s. PSL 非使用)	1.78 (0.85-3.75)	0.127
IFX or ADA (v.s. ETN)	1.63 (0.88-3.03)	0.124

95%CI=95%信頼区間、Class=Steinbrocker's Class、PSL=プレドニゾロン、IFX=インフリキシマブ、ADA=アダリムマブ、ETN=エタネルセプト

*Cox 比例ハザードモデルによる解析

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

生物学的製剤の経済評価実施に向けたエビデンス整理に関する研究

研究分担者 津谷喜一郎 東京大学薬学系研究科・医薬政策学 特任教授
研究協力者 五十嵐 中 東京大学大学院薬学系研究科 特任助教
柳澤 真央 東京大学薬学部薬学科 学生
長澤 道行 東京大学大学院薬学系研究科 特任研究員

研究要旨

関節リウマチの医療経済評価について、国内でのエビデンス整備にまつわる種々の情報を整理したうえで、多様な情報を定量化・可視化することを目的とした。

まず進行中の臨床試験について、海外での経済評価データベースを探索し、経済評価の実施可能性を探索した。

ついで医薬品アクセス確保のための患者負担軽減の是非を評価する際に、どのような要素が重要となるか、RA の位置づけはどこにあるかを定量化できるコンジョイント分析を実施した。

さらに臨床研究を時系列的に整理し、医療経済評価に役立つエビデンスがいつ、どのくらい得られるか把握できるよう「見える化」を行った。WHO や日本の臨床研究登録システムを用いて検索を行った結果、6 剤合わせて 64 件が見つかり、うち 17 件が終了済みだった。なかでも、経済評価に重要な休業試験は 5 剤について実施されていた。

今後日本オリジナルの経済評価が可能となるエビデンスが徐々に整備されていくものと思われる。

A. 研究目的

第 1 年度 (平成 22 年度)

日本で進行中の臨床試験をベースにした生物学的製剤の医療経済評価の可能性について、海外の研究のレビューを含めて分析し考察する。

第 2 年度 (平成 23 年度)

生物学的製剤へのアクセスを確保するための患者自己負担軽減策の妥当性を、複数の要因が意思決定に与える影響を定量化するコンジョイント分析の手法を用いて評価する。

第 3 年度 (平成 24 年度)

関節リウマチ (RA) に日本で適応が認められている生物学的製剤 6 剤 (インフリキシマブ, エタネルセプト, トシリズマブ, アダリムマブ, アバタセプト, ゴリムマブ) を対象に、日本で行われている臨床研究を時系列的に整理する。

これらにより、医療経済評価の実施に役立つエビデンスが「いつ」「なにが」「どのくらい」得られるのかを把握する。

B. 研究方法

第 1 年度 (平成 22 年度)

題材として日本オリジナルに開発されたトシリズマブに関する医師主導型臨床試験 SURPRISE をとり、試験結果を利用した薬剤経済評価の実施可

能性を、海外での薬剤経済評価研究をレビューすることにより探索した。

具体的には、

- 1) Pubmed
- 2) NHS-EED (National Health Service – Economic Evaluation Database)
- 3) NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) のデータベース

ーの 3 つを検索した。

第 2 年度 (平成 23 年度)

WEB パネルを用いたコンジョイント分析を実施し、どのような疾患/薬剤が「自己負担割合をさらに軽減する」のにふさわしいかを定量化した。

具体的には、影響しうる因子として生命予後への影響 (低い・高い)、QOL への影響 (低い・高い)、疾患の治療薬の有無 (あり・なし)、総患者数 (5,000 人・50,000 人・500,000 人)、病気の持続期間 (短い・長い)、一ヶ月の自己負担額 (10,000 円・100,000 円) の 6 因子を設定した。

96 通りの組み合わせを直交計画法を用いて 28 間に整理したうえで、「このような病気について、医療費のうち患者が払う金額『自己負担金額』を表示の金額よりさらに低くすべきと思うかどうかをお答えください」と質問した。調査は 1,163 人のサンプルに対して実施した。

回答はパネルロジットモデルを用いて解析し、各因子の影響を算出した。

第3年度（平成24年度）

日本を含め、世界中の臨床試験登録システムを統合した、WHOのICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) を主な検索対象とし、UMIN-CTR、JapicCTI、JMACCT CTR、さらに米国のFDAの方針で作られたClinicalTrials.govも検索対象に加えた。

予備検索において、臨床試験のみならず観察研究も多く見られた。そこで製剤ごとに行った検索結果からPhase I、Phase II試験、目的が関節リウマチの治療でないもの、検索対象の薬剤が評価対象になっていないものを除外した。そして各臨床研究について、「研究デザイン」「プライマリ・セカンダリアウトカム」「開始時期・終了時期」を整理し、「見える化」し分かりやすい図にまとめた。

C. 研究結果

第1年度（平成22年度）

1)Pubmedと2)NHS-EEDについては、2010年11月現在、トシリズマブについての医療経済評価の記載はなかった。3)NICEの医療技術評価については、2010年8月25日付けでトシリズマブに関するHTAの結果が掲載されていた (TA198. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis)。

トシリズマブの評価は、「条件的推奨」である。具体的には、

- 1) DMARDs 不応の RA 患者に用いることは、推奨しない。
- 2) TNF- α 抗体・TNF- α 受容体制剤不応の RA 患者に用いることは、推奨しない。
- 3) TNF- α 抗体・TNF- α 受容体制剤不応で、なおかつリツキシマブに不応の RA 患者に対しては、トシリズマブ+MTX を用いることは推奨するが、トシリズマブ単剤の使用は推奨しない。

一となっている。すなわち、DMARDs→TNF α 抗体・受容体→リツキシマブを使用したのちの、「第四の選択」として、トシリズマブ+MTX の使用が推奨されている。

費用対効果の推計については、HAQ スコアの長期改善から獲得 QALY を推計している。トシリズマブ+MTX の、リツキシマブに対する 1QALY 獲得あたりの ICER は 27,000 ポンド/QALY で、閾値である 30,000 ポンドを下回った。一方で、トシリズマブ単剤投与は費用対効果に劣るとされ、推

奨されていない。

なお、寛解に伴うトシリズマブの中止可能性については、考慮されていない。

第2年度（平成23年度）

6 因子全てが、自己負担割合低下の賛否に有意に関連していた。

それぞれの因子のロジスティック回帰係数は、絶対値で大きい順に以下の如くであった。

自己負担額(cost)	2.61
QOL への影響 (qol)	0.98
病気の持続期間 (duration)	0.89
生命予後への影響 (life year)	0.83
疾患の治療薬の有無(drug)	-0.18
総患者数 (patient number)	0.11

すなわち、「自己負担額が高く、QOL への影響が大きく、病気の持続期間が長く、生命予後への影響が大きく、治療薬が存在せず、総患者数が多い」疾患が、自己負担金額をさらに低くするのに最も相応しい疾患と判断された。

RA に対する生物学的製剤の特性（生命予後への影響小さい、QOL への影響大きい、治療薬あり、総患者数 50 万人、病気の持続期間長い、自己負担額月 10 万円）を当てはめると、97.4%の人が「自己負担金額を低くすべき」と考える結果となった。96 通りの組み合わせ中、12 番目に高い数値となった。

第3年度（平成24年度）

6 剤で合計 64 件の臨床研究が見つかった。そのうち終了済みのものは 17 件あった。Table 1 に詳細を示す。

各表の () は、企業スポンサーの study 数を示す。

Table 1 検索結果（製剤別）

製剤	RA 承認	臨床研究 件数	うち終了 済み
インフリキシマブ	2003.7	13 (1)	3 (1)
エタネルセプト	2005.3	12 (6)	4 (3)
トシリズマブ	2008.4	16 (4)	2 (2)
アダリムマブ	2008.6	12 (9)	5 (5)
アバタセプト	2010.9	9 (2)	1 (1)
ゴリムマブ	2011.9	2 (2)	2 (2)
合計		64 (24)	17 (14)

今回見つかった 64 件のうち、22 件が観察研究だった。また、生物学的製剤同士の RCT は見つからなかった。

さらに、リサーチクエスチョンによって臨床研究を以下の 6 つに分類した。

- 1) 休薬（寛解状態からの休薬）
- 2) スイッチ（他の生物学的製剤から変更）
- 3) レスキュー（効果不十分患者対象）
- 4) 実臨床（日常診療下での観察）
- 5) 増量（効果不十分の場合）
- 6) その他

まず、製剤ごとに臨床研究を時系列的に並べた図を次頁の Fig.1-1～Fig.1-6 に示す。つぎに、リサーチクエスチョンごとにまとめた図を Fig.2-1～Fig.2-6 に示す。

経済評価を行うにあたり、コストが低くなり、効果は持続する休薬は最重要と言える。休薬試験は、ゴリムマブを除く 5 剤で実施されている。

スイッチに関しては、他の TNF 製剤と作用機序の異なるトシリズマブで多く実施されている。

6 つのリサーチクエスチョンのうち、レスキュー・増量はインフリキシマブのみだった。増量については、2009 年に 6 週間のインフリキシマブの通常用量投与後に効果不十分または効果減弱の認められる場合に増量が承認されたため、そのバックグラウンドや有効性を評価するための研究が行われていると考えられる。

D. 考察

第 1 年度（平成 22 年度）

日本で開発されたトシリズマブについては、NICE 以外で医療経済評価は存在しなかった。

NICE の推計ではアウトカム指標である QALY については、HAQ スコアから換算してもとめられており、なおかつ中止可能性については吟味されていない。

これと日本の状況とを比較すると、HAQ スコアからの QALY 推計は、データが整備されたことから、日本でも実施が可能である。長期のスコア推計が今後の課題となる。また SURPRISE 試験のテーマである MTX 併用のメリットが海外で医療経済的にも示されていることは、今後の医療経済評価の方向性を定める意味で、意義深いものと考えられる。

第 2 年度（平成 23 年度）

(1) 影響しうる因子として生命予後への影響（低

い・高い）、QOL への影響（低い・高い）、疾患の治療薬の有無（あり・なし）、総患者数（5,000 人・50,000 人・500,000 人）、病気の持続期間（短い・長い）、一ヶ月の自己負担額（10,000 円・100,000 円）の 6 因子を設定したが、全ての因子がロジスティック回帰において有意に影響していた。すなわち、「自己負担割合の切り下げ」を妥当とするか否かの意思決定に影響していた。

- (2) コンジョイント分析によって得られる各要因の意思決定の影響度の大小評価については、自己負担額（高い）>QOL への影響（大きい）>病気の持続期間（長い）>生命予後への影響（大きい）>治療薬の有無（薬なし）>総患者数（多い）であった。
- (3) QOL への影響（回帰係数 0.977）が、生命予後への影響（回帰係数 0.831）よりも強く影響していたことは、興味深い結果である。生命予後に大きく影響するがんや循環器系などの疾患に比して、関節リウマチや認知症など、QOL への影響がより大きい疾患は軽視されがちであるが、自己負担金学低減についての意思決定については、むしろ QOL への影響が強く影響することが明らかとなった。
- (4) 患者数についても、希少疾病に比して、患者数のより多い疾患のほうが「低くすべき」と判断される可能性が高くなった。ただし実際の政策導入に際しては、個々人への影響のみならず医療予算全体への影響の考慮は必須であり、さらなる議論が必要と考えられる。
- (5) 関節リウマチの生物学的製剤の特性を考慮して回帰式に当てはめた結果は、96 通りの組み合わせ中、12 番目に高い数値(97.4%)となった。生物学的製剤がそのアクセスの保障のために患者自己負担割合の引き下げの是非を考慮する価値のある優れた薬剤であることが、定量的な分析によっても示された。

第 3 年度（平成 23 年度）

経済評価の実施可能性に大きく影響する国内発の臨床エビデンスの整備状況について、これまで包括的な探索はなされてこなかった。今回複数の臨床研究データベースを使って検索を行い、現在の臨床研究の進行状況を時系列的に整理することができた。さらに、薬剤費に大きく影響することから経済評価にとって重要な情報となる休薬についても、複数の製剤でエビデンスが揃いつつある

ことを可視化できた。

E. 結論

高額な生物学的製剤の価値を定量化するための薬剤経済評価の実施可能性について、1) 国内オリジンであるトシリズマブを含めた経済評価の現況、2) リウマチ領域の薬剤の他薬剤と比較した重要性、3) 臨床試験や臨床研究の現況のエビデンス整理状況、の三点について、「見える化」を目指した定量的評価を実施した。

進行中の臨床試験や臨床研究と、コホートデータなど既存の他のデータベースを組み合わせ、日本オリジナルの経済評価は十分に実施可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

論文発表

- 1) 津谷喜一郎, 五十嵐中, 白岩健. 分子標的薬の薬剤経済学. 日本臨床 2010; 68 (10): 1923-28.
- 2) 五十嵐中, 津谷喜一郎. 薬剤経済学の基本的手法を学ぶ. 月刊薬事 2011; 53(2): 19-24.
- 3) 赤沢 学, 草間真紀子, 津谷喜一郎. フォーマリナー作成と薬剤経済学. 月刊薬事 2011; 53(2): 31-7.
- 4) 福澤 学, 井上雅夫, 津谷喜一郎. 日米における医薬品適応外使用とその施策—1990年代後半以降の歴史・現状・将来—. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2011; 42(4): 346-56.
- 5) 津谷喜一郎. よい雑誌とよい論文: 臨床試験登録と CONSORT 声明. 臨床評価 2012; 39(3): 475-84.
- 6) 津谷喜一郎. ヘルシンキ宣言と臨床試験登録. 臨床薬理 2012; 43(4): 249-50.
- 7) 古閑晃, 甲斐靖彦, 津谷喜一郎, 他. 米国における Postmarketing Requirements と日本における市販後の研究に関する比較と提言—米国と日本の市販後研究の比較と日本の安全性監視計画への提言に関するタスクフォースからの最終報告—. 薬剤疫学 2012; 17(1): 55-66.
- 8) 稲垣英仁, 津谷喜一郎. バイオマーカーを用いた薬物療法の経済評価と保険収載. がん分子標的治療 2012;10(4): 46-50.

学会発表

- 1) Igarashi A, Kikuta K, Hoshi D, Tanaka E, Yamanaka H, Tsutani K. Conjoint analysis of reduction of co-payment rate of national health insurance system in JAPAN. ISPOR 13th Annual European Congress, Prague, Czech. 7 Nov. 2010. Value in Health 2010; 13 (7): A315.
- 2) 長谷川三枝子, 津谷喜一郎, 山中寿. RA 患者の生物学的製剤使用状況と医療費負担に関する検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 20 回国際リウマチシンポジウム. 神戸, 2011.7.18. プログラム・抄録集. p.274.
- 3) 津谷喜一郎. バイオマーカーを用いた薬物療法の経済評価. 日本がん分子標的治療学会 (JAMTTC)・日本遺伝子診療学会 (JSGDT) 合同シンポジウム 2011 「抗がん剤創薬のためのバイオマーカー開発と診断技術の現状と未来」. 東京, 2011.12.9. プログラム・抄録集. p.23
- 4) Tsutani K.. Overview of clinical practice guidelines in Japan. Symposium 1: Development of Clinical Epidemiology Network in East Asia. 第 22 回日本疫学会学術総会. 東京, 2012.1.28. Journal of Epidemiology 2012; 22(Suppl 1): 58-9.
- 5) Tsutani K. Japanese translation of the Cochrane review abstracts, and others. 10th Minds Seminar “Development, Distribution and Utilization of the Cochrane Reviews : Role of EACA”. Tokyo, 28 January 2012.
- 6) 福澤学, 稲垣英仁, 長澤道行, 津谷喜一郎. 添付文書に記載される診療ガイドラインの現状. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会. 沖縄, 2012. 11.29. 臨床薬理 2012; 43 Suppl: S257.
- 7) 津谷喜一郎. 学術委員会研究倫理小委員会設立の背景と活動. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会・シンポジウム「臨床試験の倫理: ダブルスタンダードの解消はなるか」. 沖縄, 2012. 12.1. 臨床薬理 2012; 43 Suppl: S191.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Fig.1-1

インフリキシマブ (レミケード®)
承認:2003.7 検索日:2012.11.5

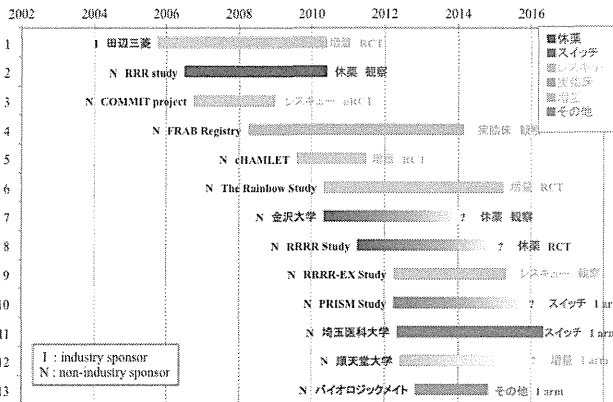


Fig.1-2

エタネルセプト (エンブレル®)
承認:2005.3 検索日:2012.11.5

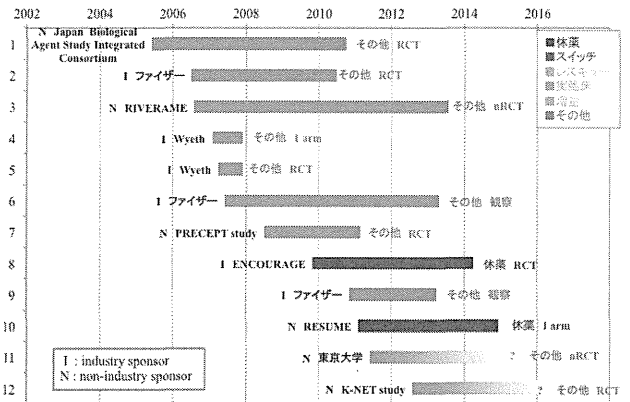


Fig.1-3

トシリズマブ (アクテムラ®)
承認:2008.4 検索日:2012.11.5

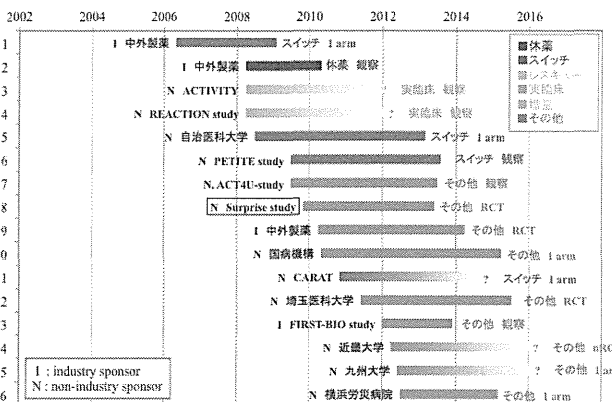


Fig.1-4

アダリムマブ (ヒュミラ®)
承認:2008.6 検索日:2012.11.5

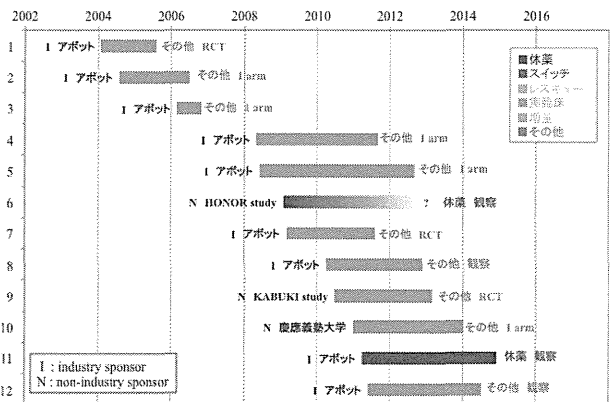


Fig.1-5

アバタセプト (オレンシア®)
承認:2010.9 検索日:2012.11.5

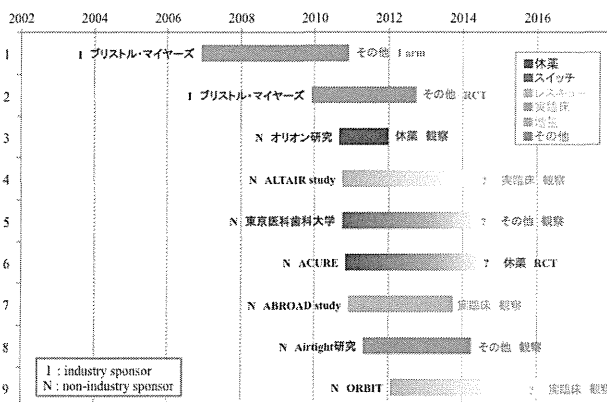


Fig.1-6

ゴリムマブ (シンポニー®)
承認:2011.9 検索日:2012.11.5

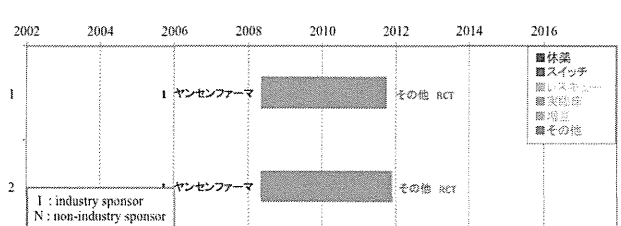


Fig.2-1

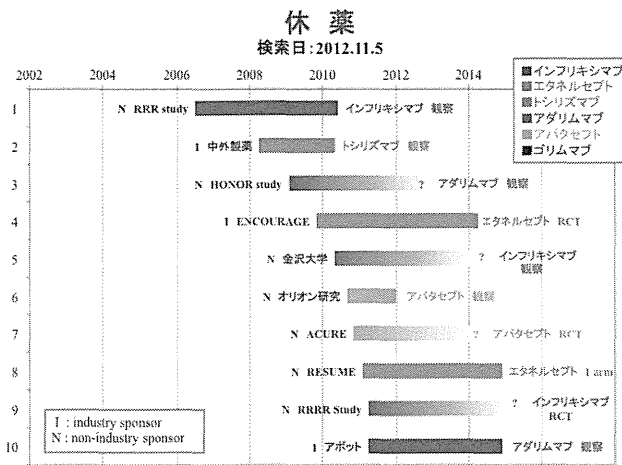


Fig.2-2

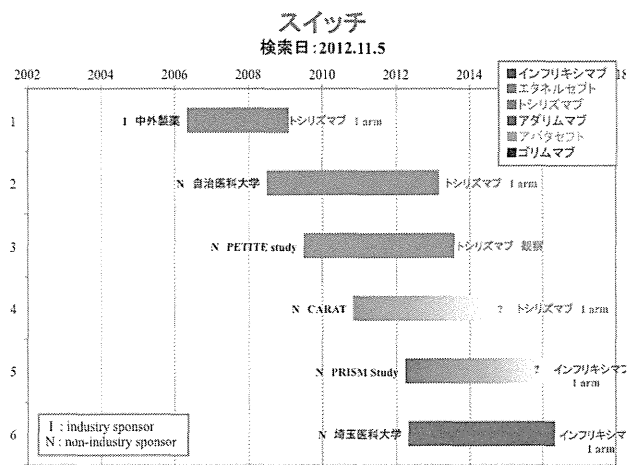


Fig.2-3

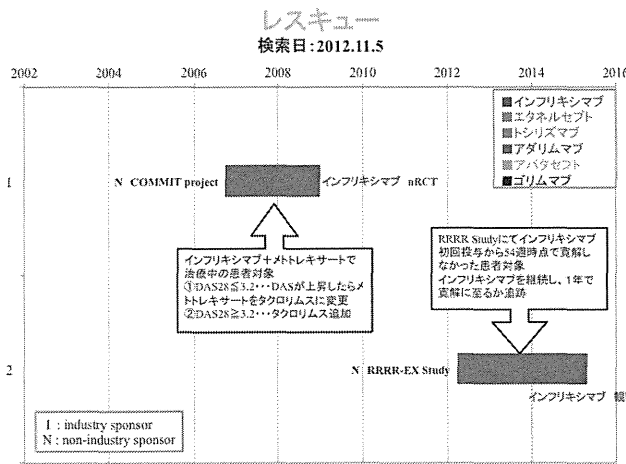


Fig.2-4

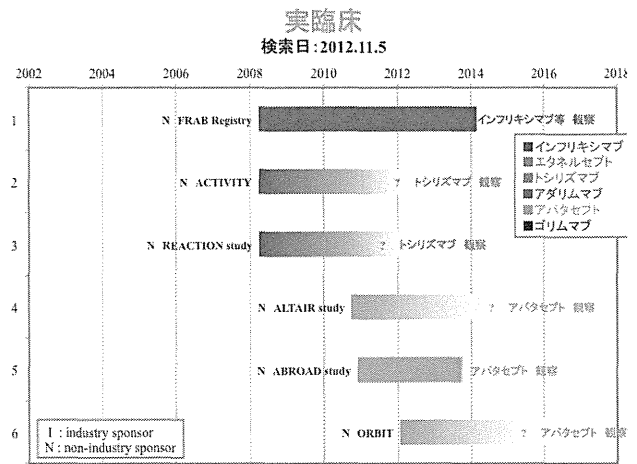


Fig.2-5

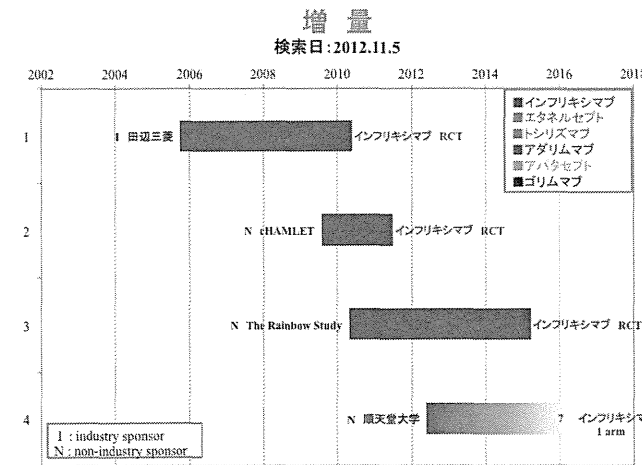
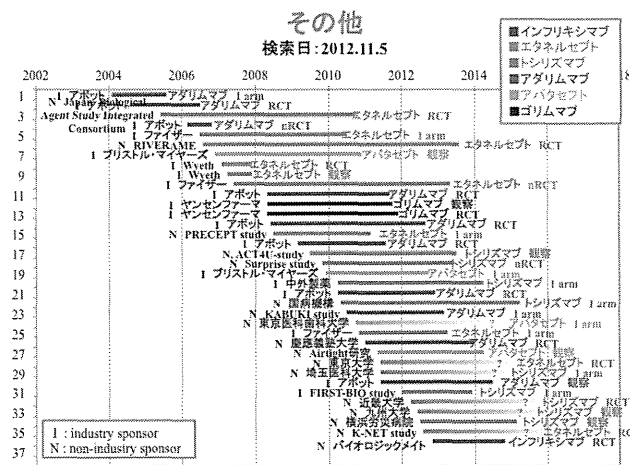


Fig.2-6



厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

遺伝性自己炎症症候群解析結果を利用した関節リウマチの病態に関する基礎研究

研究分担者	井田 弘明	久留米大学医学部	呼吸器・神経・膠原病内科	准教授
研究協力者	海江田信二郎	同上		助教
	本多 靖洋	同上		講師
	有馬 和彦	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科		助教
	三嶋 博之	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科		助教
	吉浦 孝一郎	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科		教授
	村田 茂穂	東京大学大学院薬学系研究科		教授
	福田 孝昭	久留米大学医療センター		教授

研究要旨

常染色体劣性遺伝形式をとる①慢性炎症が持続する疾患、②関節破壊が進行する疾患を選定し、病態解析、遺伝子解析を行った。①慢性炎症が持続する疾患（中條・西村症候群）は、プロテアソームの一つのコンポーネントの変異（*PSMB8*）によるプロテアソーム機能不全症であったが、患者由来線維芽細胞・末梢血の検討では、NF- κ B 非依存性であり、リン酸化 p38 の核内移行と IL-6 産生がみられた。さらに、慢性炎症疾患の代表である関節リウマチ（RA）における、プロテアソームの役割を 1) 遺伝子多型、2) プロテアーゼ活性の面から検討した。RA 患者と健常者の間に、遺伝子多型の違いはなかったが、RA 患者由来培養滑膜細胞のプロテアソーム機能である酵素活性（キモトリプシン、トリプシン、カスパーゼ）は、変形性関節症(OA)由来培養滑膜細胞と比較して低下していた。RA においても、プロテアソーム機能が病態へ関わっている可能性が示唆された。②関節破壊が進行する疾患の GeneChip アレイを用いて SNPs による homozygosity mapping では、1 家系の姉弟において 2049 遺伝子が候補遺伝子として残った。次世代シークエンサー（5500 SOLiD シークエンサー；Life Technologies 社）でデータ取得後、遺伝子を抽出したところ、10 遺伝子 11 か所のみ抽出された。さらに変異の有無をシークエンスで確認したところ、患者で変異のあるホモ、健常兄弟でホモあるいはヘテロである 5 か所のミスセンス変異を確認した。変異による蛋白構造変化を予測したところ、probably damaging を示すものが存在した。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）における予後不良因子の同定、生物学的製剤の選択、臨床的・画像的・機能的寛解を目指すにあたり、慢性炎症、骨破壊の機序を解明する基礎研究は重要である。私たちは、両親が血族結婚で①慢性炎症が持続する疾患、②関節破壊が進行する疾患を選定し、臨床症状の解析、遺伝子解析、さらに病態解析を行った。対象は、①中條－西

村症候群（NNS）患者、②関節破壊が進行する RA 患者である。

B. 研究方法

①中條－西村症候群（NNS）

1) NNS の遺伝子解析とプロテアソーム機能解析

臨床症状の解析、遺伝子解析（GeneChip アレイを用いて SNPs による homozygosity mapping）を行った。患者細胞株（EB

transformed B cell) を樹立し、プロテアソームの機能解析を行った。グリセオール濃度勾配を用いた超遠心法により 20S プロテアソームと 26S プロテアソーム分画の酵素活性 (キモトリプシン、トリプシン、カスパーゼ) を測定した。

2) NNS の病態解析

NNS 患者由来線維芽細胞、NNS 患者末梢血を細胞質分画、核分画に分け、ERK、JNK、p38、などのリン酸化をウエスタンブロット法で確認した。NNS 患者血清中のサイトカインプロファイルを RA 患者血清、健常者血清とで比較した。

3) RA 患者の SNP 解析

RA 患者 (50 例) のプロテアソームの遺伝子多型 (*PSMB8*; Exon 1b, 2, 3, 4, 5, 6, UTR) を健常者 (50 例) と比較した。

4) RA 滑膜細胞におけるプロテアソームペプチダーゼ活性

RA 患者由来、変形性関節症 (OA) 由来培養滑膜細胞のプロテアソーム機能を酵素活性 (キモトリプシン、トリプシン、カスパーゼ) で評価した。

プロテアソームペプチダーゼ活性測定法は以下のとおりである。

- a) 滑膜細胞培養 ; 人工関節置換術あるいは、滑膜切除術で得られた RA 患者、OA 患者の検体をコラゲナーゼ・ディスペラーゼ処理後、細胞を分離、3 継代以上の滑膜細胞を使用
- b) 蛋白溶解; ATP 添加した蛋白溶解溶液を細胞へ添加
- c) 基質の添加;
キモトリプシン活性 : Suc-LLVY-MCA
トリプシン活性: Boc-LRR-MCA
カスパーゼ活性: Z-LLE-MCA
- d) 蛍光強度測定; 37°C で 20 分、40 分、60 分と経時的に測定

② 関節破壊進行 RA

臨床症状の解析、1 家系の遺伝子解析 1) GeneChip アレイを用いて SNPs による homozygosity mapping; ROH 領域 閾値 1.5Mb 以上、2) 次世代シーケンサー (5500 SOLiD シーケンサー ; Life Technologies 社) でデータ取得後、以下の条件を満たす遺伝子を抽出した。

- i) 非患者は正常ホモかヘテロをもつ、ii) 患者は変異ホモをもつ、iii) malignant な変異 (nonsynonymous SNV, stop gain/loss, frameshift, nonframeshift, スプライシング異常) である、iv) 1,000 人ゲノムプロジェクト (1,000g project) およびエキソームシーケンシングプロジェクト 6,500 (ESP6,500 project) から多型ではない、v) segmental duplication 領域ではない。

C. 研究結果

① 1) NNS の遺伝子解析とプロテアソーム機能解析

homozygosity mapping によって、全ゲノム中の一箇所 1.1 Mb が候補領域と考えられ、そこに存在する 53 遺伝子すべてについて変異解析をおこなった。*PSMB8* (NM_148919 in NCBI database) 遺伝子のエキソン 5 の nonsynonymous (ミスセンス) 変異であった。塩基配列上では 602 (602G>T) と表記され、アミノ酸としては Gly201Val (G201V) と表記される。免疫プロテアソームの一つのサブユニット LMP7($\beta 5i$) の変異であった。

患者細胞株 (EB transformed B cell) を樹立し、機能解析を行った。グリセオール濃度勾配を用いた超遠心法により 20S プロテアソームと 26S プロテアソーム分画の活性ピークが良好に描出され、その活性を失うことなく良好な分離できた。20S プロテアソームコアユニットと二つの 19S 制御ユニットが結合して、成熟した 26S プロテアソームの両分画において、キモトリプシン様、トリプシン様、カスパーゼ様活性は全て、中條-西村症候群患者