

る。①強力な抗リウマチ効果を有する新規薬剤により感染症の合併が増加している可能性はある。②既報によると感染症のリスク因子として、高齢・ステロイド投与・肺合併症・糖尿病・ADL低下などが指摘されている。本分担研究ではこれらの解析を行っていないので、今後の解析が必要である。

30)Ninja にみる費用対効果分析 2011(末永康夫):Ninja(iR-netによるRAデータベース)のデータを利用し、2004年度から2011年度にかけての費用対効果を含めた薬物療法の動向を検討した。疾患活動性(DAS28, SDAI)やmHAQ、寛解率などの臨床的指標と生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度および費用の経年的な推移を解析検討した。2011年度の登録患者は10367例であり、抗リウマチ薬使用頻度は90.8%であり、毎年その比率は増加している。生物学的製剤の使用頻度は22.0%と増加が持続している。1年間の患者1人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約43万円で、2009年度以前と同様に急増していた。費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加し74.2%であった。効果として上記臨床的指標を用いると(効果)/(費用)は低下傾向ではあるが、この4年で急激な悪化はなくほぼ横ばい傾向になっている。特にBoolean寛解患者の比率を効果としてした場合、改善が認められた。更に効果②として(低活動性患者数/高活動性患者数)を用いると(効果②)/(費用)は2004年から2006年にかけて低下し以後横ばいであったが、2010年度には2004年度と同等のレベルまで回復し、2011年度は更に改善していた。今回、新たに(前年との平均mHAQの改善)/(前年からの費用の増加)で費用対効果を検討した。年により増減があるものの全体的に改善傾向が認められた。2010年度にはついにDMARDs費用の増加速度が低下し、その点から前年は生物学的製剤の投与適応者数の上限が近付いてきたと考察したが、残念ながらその傾向は2011年度まで続かず今回は2009年度以前の傾向と同様の増加が続

いていた。しかしそのような費用の増加にも関わらず、費用対効果の改善は継続しており、昨年よりも更に改善していた。上記(効果②)/費用で評価すると、生物学的製剤発売直後の2004年度よりも費用対効果が上回るようになった。今回は新たに(前年との平均mHAQの改善)/(前年からの費用の増加)で費用対効果を評価した。今までの指標に比べて変動が激しいが改善傾向が認められている。その原因としては、生物学的製剤投与患者がより効果的な(よりmHAQが改善しやすい)症例に投与されてきているためではないかと推察される。抗リウマチ薬の費用は増加しているが、効果も十分認められ、近年費用対効果は改善している。

31)Ninjaにおける年齢、罹病期間、施設毎、生物学的製剤毎の抗リウマチ薬費用推移 2011(宇都宮勇人):Ninja(iR-netによるRAデータベース)のデータを利用し、2002年度から2011年度にかけての抗リウマチ薬費用の推移を年齢、罹病期間、各施設、各薬剤の面から検討する。生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度、投与量・投与方法に応じた患者1人あたりの年間費用の推移を検討した。各年齢層、罹病期間、施設、薬剤間で比較を行った。2011年度の登録患者は10367例であり、1年間の患者1人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約43万円で、2009年度以前と同様に増加していた。10年毎の年齢層に分けた平均費用では、若い年齢層ほど費用が高く、各年齢層が同様に推移していた。2年毎の罹病期間で分けた平均費用では、当初各罹病期間でほとんど差がなかったが、2008年ごろより罹病期間2年以内の早期患者の費用の伸びが鈍化し、2011年には他の罹病期間の患者の約半分程度になってきている。施設間の比較では患者1人当たりの費用は最大約3倍の差が認められた。各生物学的製剤の投与患者1人あたり費用は、ETN、ADAが年々減少している反面、IFXは2009年に急増し以後も漸増している。最も費用が高かったのはGLMであり、最も少ないETNの2倍近くであった。

若年者に費用が多く投ぜられていることは医療経済的には妥当であるが、早期患者への投資が少ないのはT2T & bio free 時代にそぐわない。施設間で差が2倍近くあることは、各施設の患者背景が大きく異なるため、更に詳細な解析が必要と思われる。また、薬剤間で患者1人あたりの費用の差が2倍近く違うことは、今後その差が大きくなるようであれば薬価の妥当性に関する検討が必要になるかもしれない。

32) *Ninja*2011 にみる発症早期の高齢発症関節リウマチ(EORA)患者の特徴(吉澤 滋):65歳以上で発症した高齢発症関節リウマチ(RA)患者(EORA)の臨床的特徴を*Ninja*2011のデータベースを用いて明らかにした。対象は*Ninja*2011に登録された10367名のRA患者。罹病期間による影響軽減目的で発症2年以下の早期患者に着目し検討した。RA発症後の罹病期間2年以下の早期RA患者のうち65歳未満で発症し登録時65歳未満の患者(YORA)をA-2群、65歳未満で発症し登録時65歳以上のRA患者をB-2群、65歳以上で発症した患者(EORA)をC-2群とし検討した。各群の男/女比は、A-2群0.27、B-2群0.34、C-2群0.46とC-2群で高かった。Stage分類は、Stage IがA-2群63.4%に比べC-2群52.2%とC-2群でStage Iの患者の割合が少なく、Stage II, IIIではA-2群に比べC-2群の患者割合が多かった。治療ではSteroid定期使用の割合はA-2群33.2%、B-2群36.2%、C-2群42.4%、MTX使用頻度はA-2群67.5%、B-2群57.4%、C-2群50.9%、生物学的製剤使用頻度はA-2群17.3%、B-2群19.1%、C-2群12.0%であった。発症早期のEORAではYORAに比しStage II, IIIの割合が多く、EORAにおいてはより早期から骨破壊が進行している可能性が示唆された。

33) 関節リウマチにおける間質性肺病変発症に関わる遺伝子の探索(古川 宏):関節リウマチ(RA)にしばしば伴う間質性肺病変(ILD)は関節外病変の一つであり、予後に大きな影響を及ぼす。

RA治療ではメトトレキサート(MTX)と生物学的製剤の普及により、薬剤誘発性ILDが生命予後を左右する重篤な有害事象として問題となっている。RAに合併したILDとRA患者における薬剤誘発性ILD発症とに、遺伝因子が関連するかどうかを明らかにすることを目的とする。ILDの合併と薬剤誘発性ILDの既往が明らかなRA症例について、関連解析を行った。*HLA-DRB1*04*, shared epitope (SE), *DQB1*04*はILD発症のリスクと負の関連を示し、*DRB1*16*, DR2血清型(*DRB1*15*, **16*), *DQB1*06*はILD発症と正の関連を示した。MTX単独投与または生物製剤との併用中に発症した薬剤誘発性ILDは、*HLA-A*31:01*と関連した。

D. 考察

上記研究結果は、本研究班参加多施設で構築したRA患者に関するデータベース(*Ninja*)を解析した結果の一部である。これらの結果について考察する。

治療効果の総括としては、『本邦RA患者の病状は改善し続けている』と言ってよい。様々な疾患活動性指標、あるいは身体機能指標が2002年度以降2011年度まで改善を続けているからである。すなわち、DAS28、SDAI、CDAI、CRP、ESRそして何よりもmHAQの改善が毎年確認され続けていることが検証できている。RA治療(手術、疾患コントロールなど)入院頻度が減少し続けていることも良いことである。

他方、RA患者における様々な有害事象についてはどうか? *Ninja*では、「結核」および「新規悪性疾患」以外の有害事象は、入院というカットオフ域値を用いて情報を収集している。すなわち入院を要する有害事象頻度・理由を収集し、その変化を経年的に比較することができるのである。観測の結果、先述のように理由としてRA治療に関連する入院頻度は減少し続けているが、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連程入院の頻度は減少していないことが明らかとな

った。その有害事象発生に影響するあらたなりスク因子を抽出することが出来れば、有害事象の発生を抑えることが出来るかも知れない。しかしながら、そのような命題を直接 *Ninja* に求めること不可能である。これは観察研究の限界である。では、なぜ有害事象入院頻度を観測しているのか？ キーワードは「検証」と「観察」である。「検証」は効果のほどを確認すればよいし、「観察」の方は望ましくない事象に関与しているかも知れない因子を浮かび上がらせればよいと考えるからである。基本的に *Ninja* は、「既存の、あるいは将来導入される治療介入法がどのような状態状況をもたらしているのか」を観測し検証するという立場を取り続ける。新規抗リウマチ薬の登場、NSAID やステロイド薬の投与頻度や投与量の減少などが有害事象入院頻度にどのような影響をもたらすのか？ 期待どおりに入院頻度が減少に転じているのか？ これらの推移を報告することにより、本邦におけるリウマチ診療上の注意点や改善すべき点をリアルタイムで明らかにしていくことが *Ninja* の使命であると考えている。

E. 結論

2002 年度から開始継続されている本疫学研究も 10 年を超えた。この間、全国規模の多施設共同 RA データベース (*Ninja*) が途切れることなく構築されてきたことは大きな成果である。このデータベースは本邦における RA の現状を全国レベルで把握することができる唯一のデータベースであり、多施設共同であるがゆえに、比較的短期間で質の高いものとなっているはずである。今後の臨床研究の基礎データとしても極めて有用な情報となるはずである。すなわち、横断的研究として他の統計結果との比較、あるいは縦断的研究を行っていくことによりその価値が高められるものである。

新規治療法が、まだまだ続々と導入される現在、本データベースは継続的に蓄積されていくべきものであり、本邦における RA 実状の把握、

治療法検証、及び有害事象の測定に極めて有用性の高いデータベースである。

10000 万人を超える RA 患者そして担当医からの迅速なる情報の蓄積は、本邦 RA 診療の検証や疑問点の解決に大いに役立つ仕組みである。

2012 年度現在、47 のうち 27 都道府県から患者データを収集している。2013 年度以降は 47 都道府県全ての医療施設から RA 関連情報を収集したいと考えている。収集項目を常に再検討しつつ、国の規模で推進するに値する RA 疫学研究である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. A case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) manifested with asymptomatic intracerebral hemorrhage. Takaoka H, Hashimoto A, Nogi S, Iwata K, Futami H, Arinuma Y, Shimada K, Nakayama H, Komiya A, Furukawa H, Matsui T, Tohma S. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2013;36(1):58-61.
2. Serum biomarker analysis of collagen disease patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease. Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hayakawa H, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. *BMC Immunol.* 2013 Feb 14;14:9. doi: 10.1186/1471-2172-14-9.
3. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G,

- Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA; ORAL Scan Investigators. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):559-70. doi: 10.1002/art.37816.
4. Association of increased frequencies of HLA-DPB1*05:01 with the presence of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in Japanese rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. *PLoS One*. 2013;8(1):e53910. doi: 10.1371/journal.pone.0053910. Epub 2013 Jan 8.
 5. Genome, epigenome and transcriptome analyses of a pair of monozygotic twins discordant for systemic lupus erythematosus. Furukawa H, Oka S, Matsui T, Hashimoto A, Arinuma Y, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. *Hum Immunol*. 2013 Feb;74(2):170-5. doi: 10.1016/j.humimm.2012.11.007.
 6. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T. *Arthritis Rheum*. 2013 Feb;65(2):472-80. doi: 10.1002/art.37777.
 7. HLA-A*31:01 and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: a multidrug hypersensitivity marker? Furukawa H, Oka S, Shimada K; Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):153-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201944. Epub 2012 Aug 11.
 8. Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 Jul;8(5):455-65. doi: 10.1586/eci.12.35. Review.
 9. Tolerability and efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a phase I study. Matsubara T, Yamana S, Tohma S, Takeuchi T, Kondo H, Kohsaka H, Ozaki S, Hashimoto H, Miyasaka N, Yamamoto A, Hiraoka M, Abe T. *Mod Rheumatol*. 2012 Jul 26. [Epub ahead of print]
 10. [A case of immunosuppressant-resistant clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia ameliorated after resection of gastric cancer]. Nogi S, Hashimoto A, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Arinuma Y, Shimada K, Nakayama H, Matsui T, Komiya A, Furukawa H, Tamama S, Kinoshita S, Moriya H, Tohma S. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2012;35(3):188-93. Japanese.
 11. Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. *Intern Med*. 2012;51(13):1683-8. Epub 2012 Jul 1.
 12. Identification of a novel HLA allele, HLA-DQB1*06:51, in a Japanese

- rheumatoid arthritis patient.
- Oka S, Furukawa H, Kashiwase K, Tsuchiya N, Tohma S. *Tissue Antigens*. 2012 Oct;80(4):386-7. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01921.x. Epub 2012 Jul 5.
13. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, Ikenaka T, Nakayama H, Hashimoto A, Takaoka H, Arinuma Y, Okazaki Y, Futami H, Komiya A, Fukui N, Nakamura T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. *PLoS One*. 2012;7(5):e33133. doi: 10.1371/journal.pone.0033133.
 14. 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. 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; REAL Study Group. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1820-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200838.
 15. Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan;23(1):44-9. doi: 10.1007/s10165-012-0636-7.
 16. Baseline anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) titers and serum interleukin-6 (IL-6) levels possibly predict progression of bone destruction in early stages of rheumatoid arthritis (ERA). Saeki Y, Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Matsushita M, Tsuji S, Maeda Y, Yoshimura M, Watanabe A, Katada Y, Harada Y, Ichikawa K, Suenaga Y, Ohta Y, Tohma S. NHO iR-net Study Group. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):451-6. doi: 10.1007/s00296-012-2397-1.
 17. Association of PHRF1-IRF7 region polymorphism with clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S. Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. *Lupus*. 2012 Jul;21(8):890-5. doi: 10.1177/0961203312439333.
 18. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. 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; Real Study Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug;64(8):1125-34. doi: 10.1002/acr.21666.
 19. Association of UBE2L3 polymorphisms with diffuse cutaneous systemic sclerosis

in a Japanese population.

Hasebe N, Kawasaki A, Ito I, Kawamoto M, Hasegawa M, Fujimoto M, Furukawa H, Tohma S, Sumida T, Takehara K, Sato S, Kawaguchi Y, Tsuchiya N. Ann Rheum Dis. 2012 Jul;71(7):1259-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201091.

【学会発表】

<国際学会>

1. Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Nishino J, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S. European League Against Rheumatism 2012. 2012.6.6
2. Can sustained remission of rheumatoid arthritis be predicted? An analysis from the Japanese national database of rheumatic disease (*Ninja*). Haji Y, Kishimoto M., Rokutanda R., Min C., Ohara Y., Suyama Y., Shimizu H., Yamaguchi Y., Takeda A., Matui Y., Nishino J., Okada M., Tohma S. ACR annual meeting 2012. 2012.11.11 Washington DC. USA

<国内学会>

1. *Ninja* における関節リウマチ患者における MTX 使用の変遷と現状 松井利浩, 西野仁樹, 當間重人 第 45 回九州リウマチ学会 2013.3.10 那覇
2. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 第 40 回日本臨床免疫学会総会 2012.9.27 東京
3. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 日本人類遺伝学会 第 57 回大会 2012.10.24 東京
4. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 第 21 回日本組織適合性学会大会 2012.9.15 東京
5. *Ninja* を利用した関節リウマチ関連手術の分析-2010 年度について- 税所幸一郎 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京
6. *Ninja* における関節リウマチ診療の施設間比較第 1 報 (2010) ~多様な患者背景~ 末永康夫 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京
7. 本邦関節リウマチ患者における罹患関節領域と身体機能との関係 -*Ninja* データベース 2010 に基づく国内研究 - 西山進 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京
8. 関節リウマチにおける Body mass index と疾患活動性の関係 (*Ninja* 2010) 松井利浩 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
9. *Ninja* を利用した関節リウマチ患者の 2010 年度死因分析 金子敦史 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
10. 最低疾患活動性の概念の日常関節リウマチ治療への導入 横川直人 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
11. シンポジウム *Ninja* コホート 當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
12. 関節リウマチ患者の結核罹病率に及ぼす生物学的製剤の影響 吉永泰彦 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学 2012.4.27 東京
13. 領域別にみた抗リウマチ薬の効果 -*Ninja* データベースに基づく国内研究 - 西山進 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
14. *Ninja* における費用対効果分析年次報告 2010~改善の兆し?~ 末永康夫 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
15. RA 寛解基準に影響を与える関節領域の検討 -*Ninja* データベース 2010 に基づく国内研究 西山進 當間重人他 第 56 回日本

リウマチ学会 2012.4.28 東京

2012.4.27 東京

16. *Ninja* における RA 寛解基準の治療状況及びその経年変化 宇都宮勇人 當間重人 他
第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
17. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 第 56 回日本リウマチ学会

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特許取得	2 件
実用新案登録	なし
その他	なし

Ninja (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築とデータの継続的蓄積

研究分担者 當間重人

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 リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：2002年度から開始されている本データベース (**Ninja**) の構築を継続かつ発展させることができた。2002年度 2822人、2003年度 4171人、2004年度 4020人、2005年度 4645人、2006年度 5100人、2007年度 5678人、2008年度 6490人、2009年度 7199人、2010年度 7333人、そして2011年度は目標（10000人）に達する10367人のデータベースを構築することができた。登録患者数は疫学研究の質を決める第一の要素であり、本研究班協力施設・医師の努力の賜物である。目標の10000症例（本邦関節リウマチ患者の1.3%程度）を達成できている現状を踏まえ、目標症例数を12000人に再設定した。データベースの信頼度が年々ますます高まっている。2012年度までの本研究参加施設数は、41施設である。

A. 研究目的

2002年、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース (**Ninja**: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築が開始された。本データベースの最初の対象疾患が関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis : RA) である。当初は4施設からの患者データ収集であったが、2012年度までに参加した施設数は41であった。登録患者数は疫学研究において、その質を高める重要な因子である。本研究では登録患者数の確保をひとつの目標としており、当初の目標は6000症例（本邦RA患者の約1%）であった。そのためには、参加施設を拡大し易くする仕組みや、情報収集・データ疑義照会・データクリーニング・固定情報の管理・データ配信・データ解析の効率化を図るためのシステム構築が不可欠であった。年々それらを改良し続け、また参加希望施設も増えた結果、2009、2010年度は登録RA患者数が連続して目標以上である7000症例を超えた。

本分担研究では、次なる目標（登録患者数10000人・参加施設数増手段・**Ninja**へのデータ移行方

法の改良など）を設定考案し、実現のためのシステム改善策などを本研究班へ提言することを目的としている。

B. 方法

研究目的の項で記述した内容、すなわち参加施設の拡大や、データの収集固定解析作業において効率的な方法を検討し、年度ごとに改良してきた。2008年度までの情報収集は、①参加施設に配置された専用端末と国立病院機構相模原病院に設置した統合サーバを専用回線で接続する。あるいは、②各種電子媒体あるいは紙ベースで情報を収集する、という手法であった。しかしながら、専用端末があるとしても1台のみであり、同時に複数の担当者が操作することは不可能であり、また、情報項目の変更や追加などを行う際には、各端末のシステムを変更するために全国を行脚せねばならない、という効率の悪いシステムであった。

これらの非効率性の改善を目指して検討が続けられてきた。1) 2009年度以降はWEB上の情報集積システムを構築することとなり、参加施設数および登録症例数の増加を見た。2) 2011年度は、情報解析システムの改良を行った。すなわち、

CSV形式で収集された各情報をエクセル形式でまとめ、かつ項目ごとに解析しやすい変換を行うツールを作成することにより解析者の時間的・身体的労働の効率化を図ることができた。3) 今年度は、毎年度収集される項目以外のデータを臨時に収集するシステムを検討した。

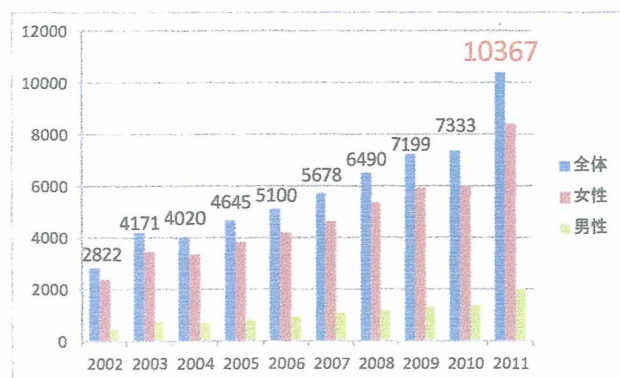
*Ninja*への新規参加については、施設から自主的要望を待った。

C. 結果

二重鍵方式とSSLを組み合わせたWEB上の情報収集システム (WEB *Ninja*) が構築されておりインターネットを介した参加が可能であること、各種関連学会や論文等で本データベースの存在を知り、参加の意思を表明した施設が多数あること、等から2011年度の登録患者数はさらに増加した。すなわち、2002年度2822人、2003年度4171人、2004年度4020人、2005年度4645人、2006年度5100人、2007年度5678人、2008年度6490人、2009年度7199人、2010年度7333人、そして2011年度は目標である10367人のデータベースを構築することができた (図1)。

2012年度臨時収集データとしては「顎骨壊死」を取り上げた。本研究班参加施設の内、国立病院機構5施設における顎骨壊死症例を後向きに抽出することができた。(国立病院機構ネットワーク共同臨床研究に対するフィールドの提供)

図1



D. 考察

2011 年度分データとして登録 RA 患者数が目

標である 10000 症例を超えた。システムの改善や呼びかけという地道な努力に応じる医師の努力の賜物である。また、登録患者数が高い数値で維持、さらには増加していることは、参加施設協力医師のモチベーションが高い水準で維持されていることを示すものである。何故か？ 近年、RA ほど急速かつ検証すべき治療の変化を他疾患には見ないことに理由があると考えられる。変わりつつある RA 治療の結果を検証するのは、リウマチ医の責務であり喜びと感じているからであろう。今後ともこのモチベーションを維持しつつネットワーク研究を継続するためには、研究体制のさらなる改良が必要である。

2013 年度は、さらに参加施設が増える予定である。登録患者数のさらなる増加が見込まれる。

今後、オールジャパン、そして地域性の有無を把握する目的で 47 都道府県すべてに参加施設を求めていく予定である。(2013 年 5 月現在、*Ninja* 参加施設は 26/47 都道府県：あと 21 県！)

E. 結語

本研究班参加施設・医師の地道な努力継続により本邦 RA 患者疫学研究が確実に推進され続けている。情報収集システムを WEB 上に構築した結果、本邦 RA 情報は、より広範囲に・より迅速に集計され、解析される体制が整った。これまでの目標であった登録患者 10000 万人が達成された現在、次なる目標は登録患者 12000 人、そして全国 47 都道府県医療施設の参加である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究代表者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし



Ninja network参加41施設 2011年度データ迄



(独)：独立行政法人国立病院機構

関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化—Ninja を利用した横断的解析—

研究分担者 當間重人

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 リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨:本分担研究では、登録 RA 患者における疾患活動性あるいは身体機能状況を横断的に把握し、それを経年的に比較している。疾患活動性を示す ESR、CRP、DAS28-ESR、SDAI、CDAI、Boolean、医師 VAS、さらに身体機能を示す mHAQ は経年的に改善していた。ステロイド薬の投与頻度や投与量に関して年度間に大きな差異がなく、むしろ減量されていることから、これは標準的 RA 治療の普及や新規治療薬の導入による改善であろうと考えられる。未だ疾患活動性コントロールが不十分、また身体機能が低下したままの RA 患者も多いが、治療の進歩は、着実に RA 患者に還元されつつあると考えられる。近年、総合的疾患活動性指標として SDAI、CDAI、Boolean が取り上げられており、Ninja でも遡って算出している。その結果、SDAI、CDAI の寛解に関しては DAS28-ESR より達成率は低いが、低疾患活動性まで含めると逆に達成率が高くなることが明らかとなった。疾患活動性指標を選択する際には注意を要する。Ninja 登録 RA 患者の疾患活動性や身体機能は経年的に改善し続けていた。早期診断、早期治療介入のための新分類基準・標準治療の普及・生物学的製剤等新規抗リウマチ薬の登場が関与しているものと思われる。大変に喜ばしいことであるが、他方、有害事象についても観測を続ける必要がある。「光の部分は観測しやすいが、影は見えにくい」からである。これらに関しては他分担研究で調査を継続している。

A. 研究目的

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本研究班は 2002 年度から関節リウマチ (RA) 関連情報の収集を開始している。この分担研究では、2002 年度から 2011 年度までの RA 患者における身体的機能および疾患活動性の推移を明らかにすることを目的としている。

B. 方法

本研究班参加施設から Ninja に収集された RA 患者情報 (2002-2011 年度) を用い、身体機能と疾患活動性の推移を見た。すなわち、各年度において任意の評価日における登録患者の RA 疾患活動性コントロール状況と身体機能評価を行い、経年変化を見たものである。本研究は、必ずしも同一患者を経年的に追跡したものではなく、横断的

情報を経年的に比較したものである。

C. 結果

①Steinbrocker 分類による身体的機能分類 (クラス分類) の推移を見ると、2002-2008 年度間に大きな変化はみられなかったが、2008 年度以降は改善が認められるようになった (図 1)。

②ESR (図 2)、CRP (図 3)、DAS28-ESR (図 4)、医師 VAS (図 5)、mHAQ (図 6)、SDAI (図 7)、CDAI (図 8)、Boolean (日常診療) (図 9) は全て経年的改善が持続していた。

図1 身体機能分類 (Steinbrocker分類class) の経年的推移



図2 ESR (mm/時間) の経年的推移

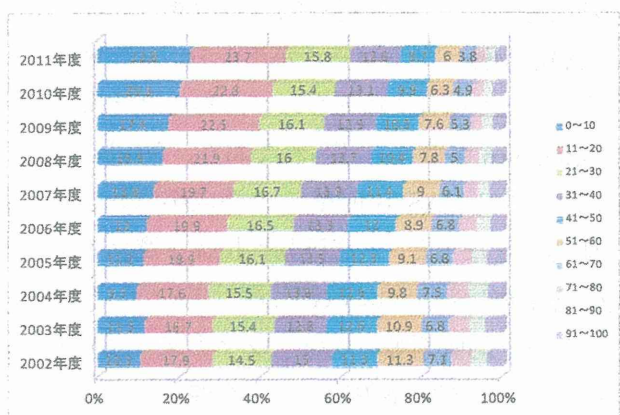


図3 CRP値の経年的推移

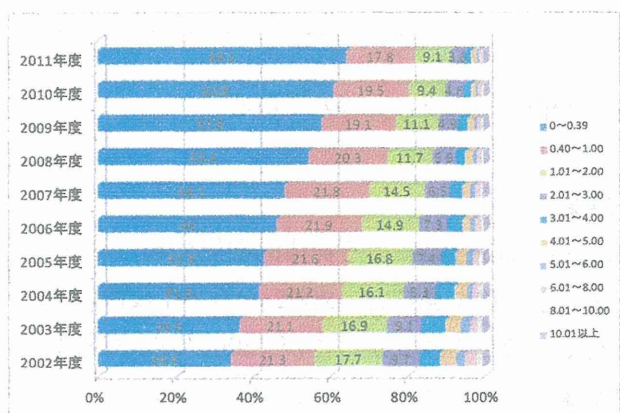


図4 DAS28-ESRの経年的推移

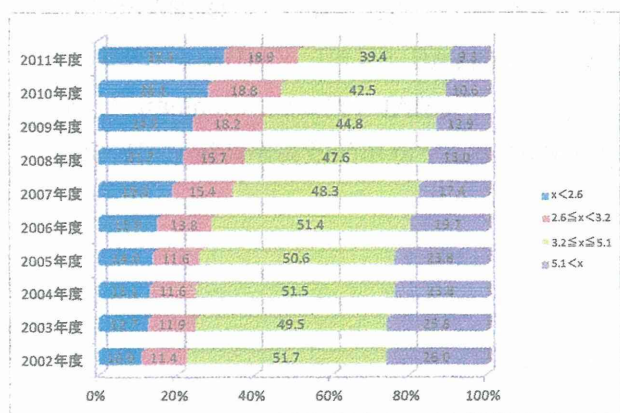


図5 医師VASの経年的推移

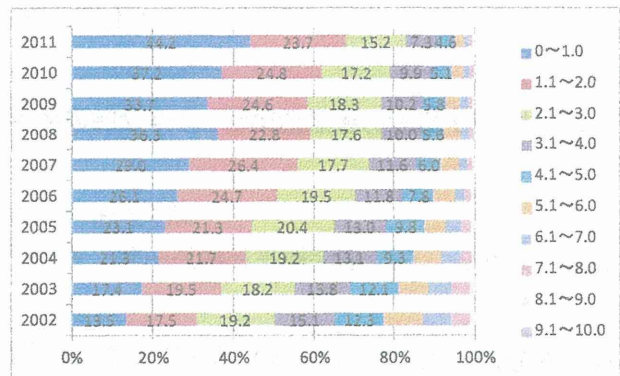


図6 mHAQの経年的推移



図7 SDAIの経年的推移

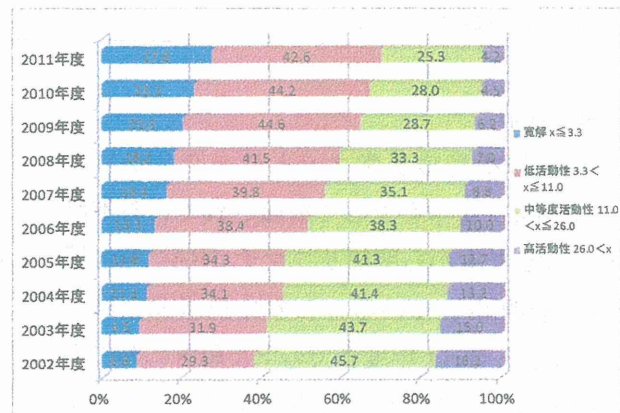


図8 CDAIの経年的推移

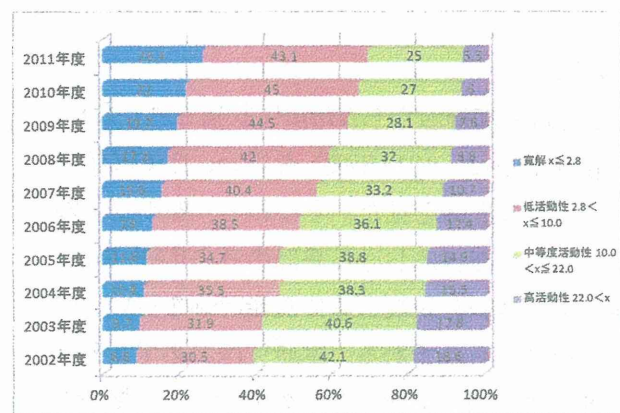
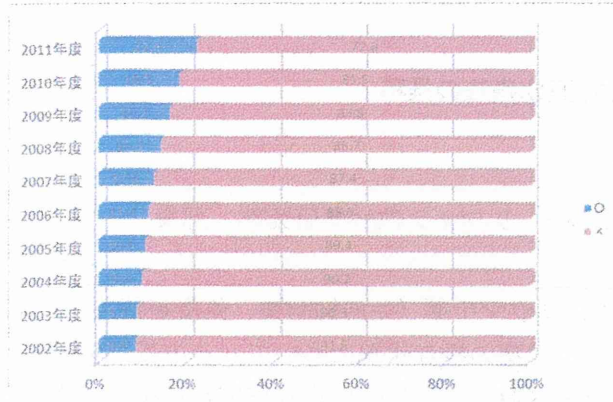


図9 Boolean（日常診療）の経年的推移



D. 考察

ESR・CRP・DAS28-ESR・SDAI・CDAI・Boolean・医師総合VASなどの疾患活動性指標においては、引き続き経年的改善が観測できた。Steinbrocker分類による大まかな身体的機能評価においても、2008年度以降、明らかな改善を示している。毎年度同一患者集団を観測した結果ではないので、当然、患者集団の背景の違いによる可能性は残るが、各年度間における年齢分布やRA罹病期間に大きな差異はないので、治療の進歩による結果であると思いたい。さらにはmHAQにおいて、身体機能の改善が認められている。ここ4年間はmHAQ寛解(≤0.5)が60%以上であり、かつ寛解率が増加し続けている。標準的抗リウマチ薬とされるメトトレキサートの投与頻度や投与量の増加、生物学的製剤や新規免疫抑制薬など有力な抗リウマチ薬が登場したことなどが理由と考えられる。近年、総合的疾患活動性指標としてSDAI、CDAI、Booleanなどが提唱され、タイトコントロールのツールとして用いられようとしている。今年度の検討でも各指標の経年的改善が確認された。しかしながらDAS28-ESRを用いた場合と比較すると大きな違いがあることも明らかとなっている。低疾患活動性の達成率に関して、DAS28-ESRよりSDAI、CDAIの方がかなり高い達成率を示していることが再び確認されたのである。このことは実臨床において選択する疾患活動性指標により目標が異なることを

意味している。複数ある総合的疾患活動性指標から臨床に応用する指標を選択する際、この事実を十分認識しておく必要がある。

E. 結語

Ninja登録RA患者の疾患活動性や身体機能は経年的に改善し続けていた。これほど勢いを失わずに病状の改善が継続して観測される疾患が他にあるのだろうか？早期診断、早期治療介入のための新分類基準・標準治療の普及・生物学的製剤等新規抗リウマチ薬の登場が関与しているものと思われる。大変に喜ばしいことであるが、他方、有害事象についても観測を続ける必要がある。本分担研究では治療効果を横断的に解析しているが、様々な有害事象等により追跡が困難な症例を観測出来ていない可能性があるからである。「光の部分は観測しやすいが、影は見えにくい」と言うことである。すなわち、一度登録された患者さんに関しては、極力、縦断的追跡調査を継続する必要があるだろう。決して容易なことではないが本研究の根幹を成す部分である。他の分担研究で担当しているが、まだ十分とは言えないと考えられる。医学医療分野に限定するという約束で、住民基本台帳などが利用できればよいと思う。

複数ある総合的疾患活動性指標から実臨床に用いる指標を選択する際には、各指標の特性を認識しておく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究代表者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

Ninja にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移

研究分担者 當間重人

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 リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：本分担研究の目的は、RA 治療の中心的薬剤である抗リウマチ薬（免疫抑制薬、免疫調整薬、生物学的製剤）、また、補助的治療薬である NSAIDs やステロイド薬の投与状況について、その投与頻度の推移を明らかにすることにある。結果、NSAID やステロイド薬は、経年的に投与頻度が減少しており、ステロイドの平均投与量も減少していた。一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、2011 年度においては 91.0% の RA 患者に投与されていた。薬剤ベースでみた 2011 年度における各抗リウマチ薬の投与頻度は、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプト、タクロリムス、トシリズマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、アバタセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、ミゾリビン、レフルノミド、ゴリムマブ、アクタリット、オーラノフィン、D-ペニシラミン、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、ロベンザリッドの順であった。生物学的製剤の使用頻度はさらに増加しており、2011 年度、22.1% の RA 患者が生物学的製剤による治療を受けていた。標準薬とされるメトトレキサートに関しては、引き続き投与頻度とともに投与量の増加が観測された。2011 年 2 月 23 日、メトトレキサートの上限用量が 8 mg/週から 16mg/週と改訂された結果、2011 年度においては RA 患者の約 25% に 8 mg/週を超える投与が行われていた。メトトレキサートによる標準的治療の普及や新規抗リウマチ薬の参入が改善されつつある治療効果に貢献しているものと考えられた。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)新規治療薬が次々と承認されている。1999 年のメトトレキサート承認により本邦の RA 治療もようやく本格的治療体制を整えたが、その後、生物学的製剤を中心とした新薬が承認され、治療効果への更なる期待が高まっている。

本分担研究の目的は、2011 年度現在本邦で承認されている抗リウマチ薬（免疫抑制薬、免疫調整薬、生物学的製剤）の投与頻度の推移を明らかにすることである。また、補助的治療薬と考えられる NSAIDs やステロイド薬の投与状況についても、その投与頻度の変化を明らかにする。

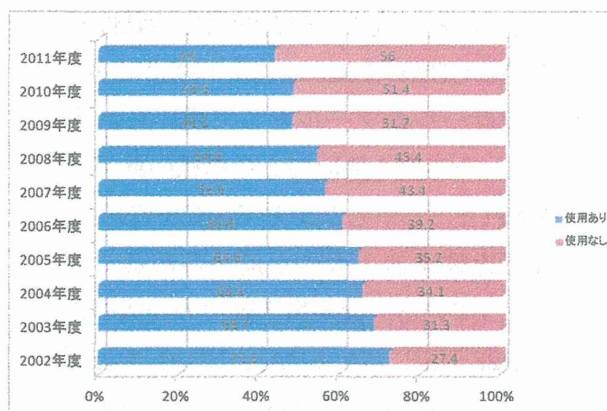
B. 研究方法

Ninja で収集された 2002 年度から 2011 年度のデータを用いて投与頻度の変化を観測した。

C. 研究結果

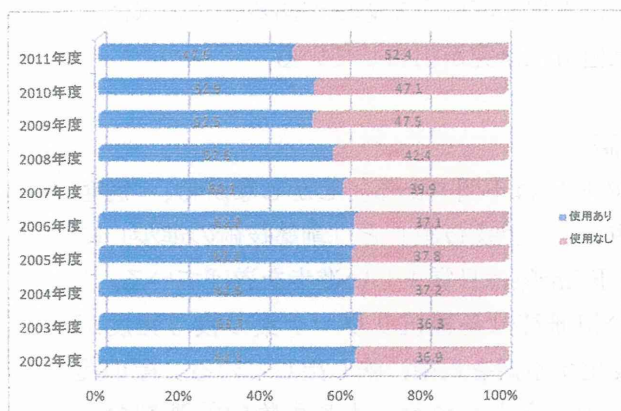
①NSAID：図 1 に示すように、経年的に投与頻度の減少が観測されている。

図 1 NSAIDs 投与状況の推移



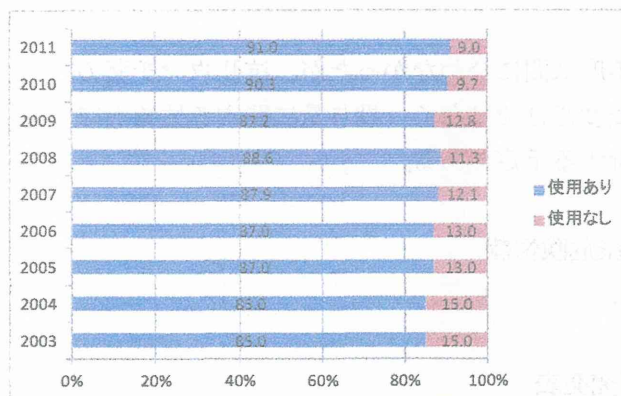
②ステロイド薬：図 2 に示すように、経年的に投与頻度および平均投与量の減少が観測されている。

図2 ステロイド薬投与状況の推移



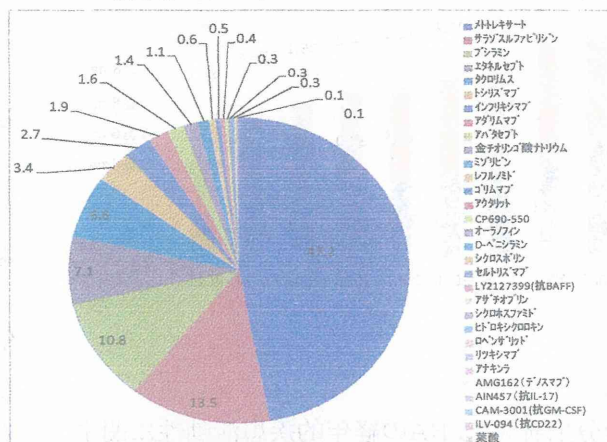
③抗リウマチ薬：図3に示すように投与頻度は増加しており、近年では約90%のRA患者に投与されている。

図3 抗リウマチ薬投与状況の推移



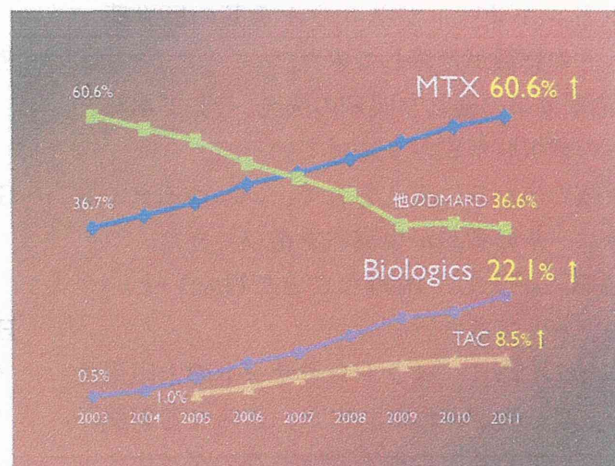
④2011年度における抗リウマチ薬の使用頻度を薬剤ベースみると図4のようになる。多い順に並べると、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプト、タクロリムス、トシリズマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、アバタセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、ミゾリピン、レフルノミド、ゴリムマブ、アクタリット、オーラノフィン、D-ペニシラミン、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、ロベンザリッドの順であった。

図4 2011年度抗リウマチ薬の投与頻度 (薬剤ベース)



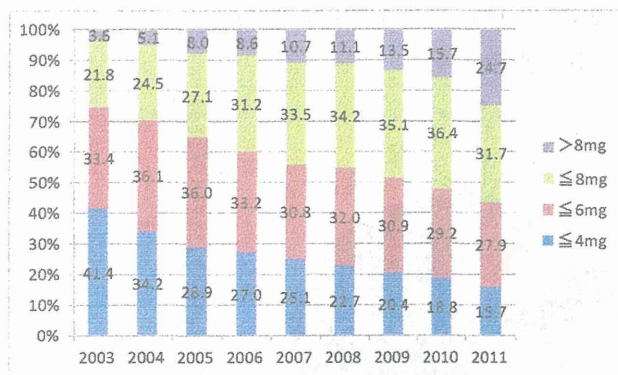
⑤患者ベースでみた抗リウマチ薬の投与頻度の推移を図5に示した。メトトレキサート (MTX)・生物学的製剤・タクロリムス (TAC) の投与頻度が漸増、2011年度、22.1%の患者が生物学的製剤による治療を受けていた。

図5 2011年度抗リウマチ薬の投与頻度 (患者ベース)



⑥関節リウマチ治療の標準薬あるいはアンカードラッグと称されるメトトレキサートの投与状況を図6に示す。年々投与頻度は確実に増加しており、また投与量の漸増も観測されていた。2011年2月23日、本邦におけるメトトレキサートの上限用量が16mg/週と改訂された。2011年度、メトトレキサート投与RA患者の内、約25%が8mg/週を超えて治療されていた。平均投与量は7.9mg/週と微増していたが、欧米の平均投与量のおおよそ半量であった。

図6 メトトレキサート投与状況の推移



D. 考察

他の分担研究で、RAの経年的疾患活動性に関する解析が行われている。その結果はRA疾患活動性の経年的改善を示すものであった。この好ましい傾向が薬物療法の進歩によってもたらされていることは自明であろう。以下に示す事由が、より適切な薬物治療選択を促しているものと考えられる。

- ①抗リウマチ薬こそが、主たる治療薬であるべきである、との認識が定着してきた。
- ②メトトレキサートが抗リウマチ薬の標準薬である、との認識が定着してきた。
- ③RA治療効果の優れた薬剤の開発、そして承認と、治療薬の選択肢が広がり続けている。
- ④選択肢の広がりによって、いわゆるタイトコントロールの意義が現実味を帯びてきた。
- ⑤寛解導入が決して困難なことではないという認識が定着してきた。

2011年2月23日、メトトレキサートの上限用量が16mg/週と改定された。また、さらなる新薬の開発も続いている。今後も投与薬剤のダイナミックな変化が続くことが予想される。本分担研究で

は、その変化を正確に収集して行く予定である。

治療効果や薬剤が関与する有害事象についても同時に把握し評価する必要がある。この点に関しては他分担研究が担当している。

E. 結語

RAの原因は不明である。しかしながら、「病態の解明」と「治療仮説」と「創薬技術の進歩」により、RA治療は目覚ましい進歩を遂げている。

本分担研究は各種抗リウマチ薬の投与頻度が年々変化する様を正確に映し出している。標準薬としてのメトトレキサートや生物学的製剤などの新薬が広く使用されるようになった。

T2Tやタイトコントロールの観点から、今後は抗リウマチ薬の選択や変更がより早いタイミングで行われることが予想される。その変化を速やかに観測し報告するため本分担研究を継続して行く。

今年度は間に合わなかったが、抗リウマチ薬の投与頻度だけではなく、投与量に関する情報も収集解析する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究代表者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

関節リウマチ患者における生物学的製剤の投与間隔延長および減量投与の実態
- NinJa2011 より -

研究分担者 松井利浩 独立行政法人 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長

研究要旨: NinJa2011 に登録された 10367 例中、生物学的製剤(Bio)使用者 2215 例(ETN940 例、TCZ459 例、IFX352 例、ADA258 例、ABT206 例で、GLM63 例は除く)を対象に、Bio の投与間隔延長や減量投与の実態について検証する。ETN は 25mg/w 以下の減量投与が 37.2%に認められ、通常投与群よりも有意に疾患活動性が低く、2 剤以上の DMARD 併用率が高かった。TCZ では 9.6%で投与間隔 4 週超の延長が認められ、通常投与群よりも有意に疾患活動性が低く、TCZ 単剤使用率が高かった。ABT で 0.5%、ADA で 5.1%に投与間隔延長がみられた。IFX での投与間隔延長は 5.1%、逆に 8.3%で投与間隔短縮がみられ、その半数以上は増量投与を行っていた。実地では Bio 投与における様々な工夫が試みられていたが、血中濃度低下による中和抗体の出現や、低用量使用による骨破壊進行の可能性など、中/長期的な観点からの解析も必要と考えられる。

A. 研究目的

生物学的製剤(Bio)は、関節リウマチ(RA)治療に進歩をもたらしている半面、患者個人のみならず社会全体に対する経済的負担増を強いている。現時点で Bio フリー寛解を導ける可能性は低く、終わりの見えない経済的負担に対する不安も少なくなく、実地では Bio の投与間隔延長や減量などの様々な工夫が手探りで試みられているのが実情である。NinJa の 2011 年度のデータを利用し、Bio の投与間隔延長や減量投与の実態について検証する。

B. 研究方法

NinJa2011 に登録された 10367 例中、Bio 使用者 2215 例(ETN940 例、TCZ459 例、IFX352 例、ADA258 例、ABT206 例で、GLM63 例は除く)における投与間隔と投与量について検討した。

C. 研究結果

1. Etanercept (ETN). 投与間隔延長(週 1 回未満)が 6.8%、投与量(w)は 25mg が 30.7%、25mg 未満が 6.5%であった。50mg/w 群に比べ、50mg/w 未満群では有意に両 DAS28、PtPain、MTX 使用率が低く、DAS28-ESR および Boolean 寛解率、発症年齢、2 剤以上の DMARD

併用率が高かった。

2. Tocilizumab (TCZ). 投与間隔延長(4w 超)が 9.6%、投与量 7mg/kg 未満が 11.8%であった。投与間隔 4w 群に比べ、4w 超群では有意に各疾患活動性指標、圧痛関節数、各種 VAS、NSAID および Steroid 使用率が低く、各寛解率、TCZ 単剤使用率が高かった。

3. Abatacept (ABT). 投与間隔延長(4w 超、全例 5w 毎)が 0.5%、投与量は、体重 60kg 未満群では 500mg 未満が 6.3%、60kg 以上群では 500mg が 44.4%、500mg 未満が 4.4%であった。

4. Adalimumab (ADA). 投与間隔延長(2w 超)は 5.1%であった(3w 毎が 1.6%、4w 毎が 3.5%)。ちなみに、80mg/2w 投与は 1 名(0.4%)のみであった。

5. Infliximab (IFX). 投与間隔延長(8w 超)は 5.1%であった。IFX は規定量より減量するケースは少なく、体重当たりの投与量が 3-10mg/kg と自由度が高いこと、投与間隔短縮が認められていることもあり、標準的な 8w 毎、3mg/kg で済むケースは少なかった(図 1、2)。

D. 考察および E. 結論

実地では Bio 投与における様々な工夫が試みられており、概して各 Bio 使用者の 5-10%で投与間隔延長や減量投与が行われている(ETN は

40%)。ETN 減量投与者では疾患活動性が有意に低く、また、DAMRD 多剤併用者が多い傾向があり、より安価な DMARD を組み合わせることで ETN 減量を図っている可能性を示唆している。TCZ 投与間隔延長者では疾患活動性が有意に低いことに加え、ステロイド、NSAID 使用者が低く、TCZ 単剤使用率が有意に高かった。ETN、TCZ いずれも、結果として、通常投与者に比べてよりコントロールがよい状態であり、医師は適切な患者において適切な減量投与や投与間隔延長を行っていると考えられたが、中長期的な問題として、薬剤の血中濃度低下による再燃の危険や中和抗体産生とそれに伴う効果減弱の可能性、低用量使用者における骨破壊進行の可能性などについても検討していく必要がある。他剤に比較し、IFX は薬剤減量や投与間隔延長は困難であり、投与量増量、投与期間短縮など、経済的負担増に働いている傾向がみられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the "NinJa" registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:455-465.
- 2) Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Inter Med. 2012;51:1683-8.

【学会発表】

- 1) Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Nishino J, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S. The European League Against Rheumatism.2012.6.6-9, Germany.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. IFXの投与間隔と1回投与量(/kg)

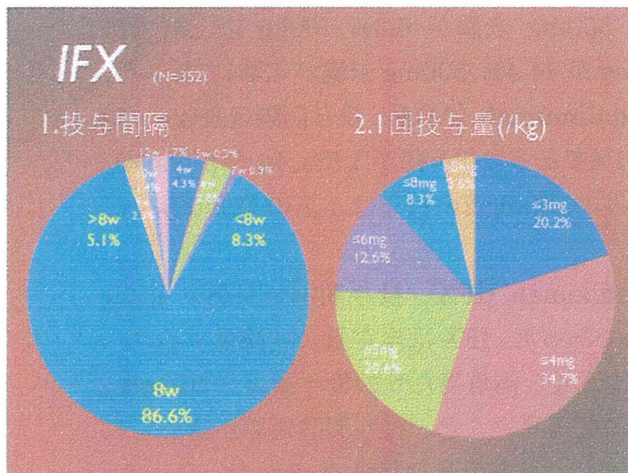
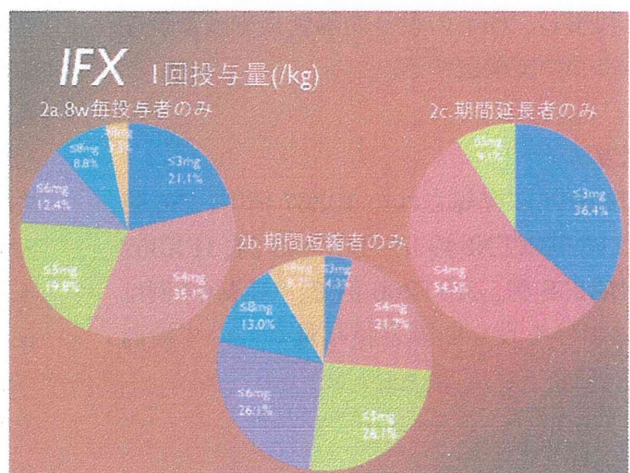


図2. IFXの投与間隔別1回投与量(/kg)



関節リウマチ患者における実臨床での生物学的製剤(Bio)使用の現状:中断症例の解析
(Ninja2011 から)

研究分担者 佐伯行彦 独立行政法人 国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部 部長

研究要旨：近年の薬物療法のめざましい進歩により、現在、RA においては寛解をめざした治療も可能となってきた。その薬物療法のめざましい進歩の最大の原動力は生物学的製剤(Bio)の登場であると言つて過言ではない。TNF や IL-6 などのサイトカインや T 細胞、B 細胞など免疫系細胞をターゲットとした Bio (モノクローナル抗体、可溶性レセプター) はいずれも顕著な有効性を示し、治療の切り札的存在となっている。しかしながら、Bio をより安全により有効に使用するために解決すべき主な問題として、(1) 副作用 (重症の感染など) (2) 一次無効、二次無効 (the first Bio の選択) (3) Bio-Free などがある。Ninja のデータを利用し、実臨床における Bio の使用状況、とくに Bio 中断症例についてその理由を解析し、上記問題について解決の糸口を探ることを目的とする。2011 年度の Ninja に登録された RA 患者 10,367 例における使用薬剤を検証し、Bio の使用状況、とくに中断症例についてその理由などを解析した。Bio 使用症例は 2,274 名 (22.1%) でその内訳は、IFX、ETN、ADA、TCZ、ABT それぞれ 352 名、940 名、258 名、459 名、206 名であった。各 Bio 使用症例において、中断理由を解析したところ中断理由において特徴があることが示唆された。効果については、ADA がやや効果不十分・無効例が多いようである。また、副作用では、IFX、ADA、TCZ でやや多く、主な原因として感染症が考えられる。寛解 Bio-Free については、IFX、TCZ、ABT において観とめられ、とくに IFX において有意に多く認められた。これらの Bio においては、Bio-Free を達成することが可能であることが示唆された。今後、継続的に詳細な解析 (サブ解析) を行うことは、上記の Bio 使用上の重要な問題の解決に繋がるものと考えられる。とくに、Bio-Free については、どのような症例にどの Bio を使用すれば効率よく Bio-Free が達成できるか判るようになれば、Bio の最大の問題である高コストの問題を解決することに繋がるものと考えられ、医療経済的にも貢献することが期待できる。

B. 研究目的

Ninja のデータを利用し、RA 治療における Bio の使用状況、とくに中断症例についてその理由を解析し、上記問題について解決の糸口を探ることを目的とする。

B. 研究方法

2011 年度の Ninja に登録された RA 患者 10,367 例における使用薬剤を検証し、Bio の使用状況、とくに中断症例についてその理由などを解析した。

C. 研究結果(図 1~2 参照)

全登録患者 10,367 例のうち 2,274 例 (22.1%) の患者で Bio が使用されており、内訳は IFX352 例、TCZ459 例、ETN940 例、ADA258 例、

ABT206 例であった。また、各製剤使用者における中断件数は、IFX62 例 (17.6%)、TCZ39 例 (8.5%)、ETN71 例 (7.6%)、ADA40 例 (23.4%)、ABT20 例 (9.7%) であり、IFX、ADA の中断率が高い傾向があった。中断理由の内訳については、ADA において無効、効果不十分の割合が高く、IFX、ADA、TCZ では副作用による中断がやや高い傾向があった。また、寛解による中断 (Bio-Free) については、IFX、ADA、TCZ において観られ、とくに IFX では有意に多く認められた。一方、ETN、ABT では Bio-Free に至った症例は少なかった。

D.E. 考察および結語

各 Bio 症例において、その中断理由に特徴があることが示唆された。効果については、ADA

がやや効果不十分・無効例が多いようである。また、副作用では、IFX、ADA、TCZ でやや多く、主な原因として感染症が考えられる。Bio-Free については、IFX、TCZ、ADA において多く観とめられ、これらの Bio においては、Bio-Free を達成することが可能であることが示唆された。今後、継続的に詳細な解析（サブ解析など）を行うことにより、上述の Bio 使用上の重要な問題である（1）副作用（重症の感染など）（2）一次無効、二次無効（the first Bio の選択）（3）Bio-Free の解決に繋がるものと考えられる。とくに、Bio-Free については、どのような症例にどの Bio を使用すれば効率よく Bio-Free が達成できるか判るようになれば、Bio の最大の問題である高コストの問題を解決することに繋がるものと考えられ、医療経済的にも貢献するが期待できる。

F. 健康危険情報なし。

G. 研究発表

【論文】

- 1) Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'Ninja' registry. *Expert Rev Clin Immunol* 8(5):455-65, 2012
- 2) Saeki Y, Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Matsushita M, Tsuji S, Maeda Y, Yoshimura M, Watanabe A, Katada Y, Harada Y, Ichikawa K, Suenaga Y, Ohta Y, Tohma S; NHO iR-net Study Group. Baseline anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) titers and serum

interleukin-6 (IL-6) levels possibly predict progression of bone destruction in early stages of rheumatoid arthritis (ERA). *Rheumatol Int.* 2013 Feb;33(2):451-6.

【学会発表】

- 1) M Yoshimura, Y Maeda, M Katayama, A Watanabe, E Tanaka, S Tsuji, Y Harada, Y Katada, M Matsushita, J Hashimoto, S Ohshima, Y Saeki, and the iR-net Study Group. THE ANALYSIS OF REASONS OF DISCONTINUING BIOLOGICS IN JAPANESE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ; FROM THE NINJA(NATIONAL DATABASE OF RHEUMATIC DISEASE BY IR-NET IN JAPAN) EULAR (Annual European Congress of Rheumatology) Jun, 2012, Berlin
- 2) K Kagawa, M Kishimoto, E.Kudo-Tanaka, S Tsuji, Y Maeda, M Yoshimura, A Watanabe, Y Harada, Y Katada, M Matsushita, J Hashimoto, Y Saeki, S Ohshima. USEFULNESS OF TOUCH-PANEL METHOD FOR THE EVALUATION OF FUNCTIONAL ABILITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS. EULAR (Annual European Congress of Rheumatology) Jun, 2012, Berlin

H. 知的財産権の出題・登録 なし