

厚生労働行政推進調査事業費補助金
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））
分担研究報告書

日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究

研究分担者

酒井良子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任助教

研究分担者・分科会長

針谷正祥 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授

研究分担者

天野宏一 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 教授

金子裕子 慶応義塾大学医学部 リウマチ内科 専任講師

川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授

松井利浩 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 准教授

研究要旨 我が国における RA 診療の実態と変遷を明らかにするために、日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究（CORRECT 研究）と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（REAL 研究）を用いて、患者背景因子や RA 治療内容、疾患活動性、重篤な有害事象の内容および罹患率を比較した。その結果、REAL 症例と比較して CORRECT 症例では、より早期からメトトレキサートや分子標的治療薬が開始され、寛解を達成した患者の割合が高い傾向だった。また、両コホート間で重篤な有害事象の内容および粗罹患率に差異は認められなかった。今後は CORRECT 研究を用いて分子標的治療薬の中・長期安全性および有効性に関する詳細な解析を行い、さらなるエビデンスを確立していく必要がある。

A. 研究目的

日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究（CORRECT 研究）は、我が国の関節リウマチ（RA）における分子標的治療に関する安全性と有効性のデータを収集し、分子標的治療薬の使用実態とその短・中期安全性と有効性を明らかにすることを目的としている。今年度は、我が国の RA 診療の変遷を明らかにするため、2006 年から 2011 年に症例登録された、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（REAL 研究）登録症例と CORRECT 登録症例の RA 診療を比較検討した。

B. 研究方法

< CORRECT 患者登録基準 >

1. ACR/EULAR2010 年新分類基準を満たす日本人 RA 患者、2. 本研究の参加同意が文書で得られた 20 歳以上の患者、3. MTX または分子標的治療薬を新たに開始する患者、を満たす患者を登録した。

< CORRECT 収集項目 >

登録時から 6 か月毎に以下のデータを最長 3 年間収集した。

登録時：人口統計学的項目、RA 罹病期間、RA 治療歴、関節所見、関節外症状、合併症、既往症、

Steinbrocker の class/stage 分類、VAS (主治医・患者)、simplified disease activity index (SDAI)、clinical disease activity index (CDAI)、disease activity score (DAS)28、health assessment questionnaire (HAQ)、骨びらんの有無、炎症反応、血算、肝機能、腎機能、RA 治療薬

経過入力時および中止時：関節所見、VAS (主治医・患者)、SDAI、CDAI、HAQ、炎症反応、血算、肝機能、腎機能、6 か月間の RA 治療薬、重篤な有害事象 (SAE) の有無とその詳細

< REAL 症例と CORRECT 症例の比較 >

REAL および CORRECT それぞれにおいて、フォローアップデータが得られた患者 (REAL : 1172 名、CORRECT : 532 名) において登録時背景因子、RA 治療内容と登録後 3 年間の疾患活動性の推移、SAE の内容と件数をメトトレキサート (MTX) 群 (MTX 群) および分子標的薬群 (TT 群) の群別に記述した。なお、CORRECT 研究の患者登録基準に合わせるため、REAL 登録症例は MTX および分子標的薬の新規開始症例に限った。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京女子医科大学および研究参加各施設の研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。また、同意説明文書を用いて口頭による十分な説明を行ったうえで患者の自由意思による同意を文書で得た。

C. 研究結果

< 登録時背景因子 >

MTX 群において、CORRECT 症例 (n=234) は REAL 症例 (n=212) と比較して、罹病期間が短く (CORRECT:0.4 年、REAL:1.0 年) Stage 分類が III または IV の患者の割合 (CORRECT:11.1%、REAL:15.1%) や Class 分類が 3 または 4 の患者の割合 (CORRECT:7.3%、REAL:9.9%) が少ない傾向だった (表 1)。過去に使用した疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の数が 3 つ以上の患者の割合 (CORRECT:1.7%、REAL:17.9%)、経口副腎皮質ステロイドの使用率 (CORRECT:19.0%、REAL:33.0%) も REAL 症例と比較して CORRECT 症例で低い傾向だった。TT 群において、CORRECT 症例

(n=298) は REAL 症例 (n=960) と比較して、罹病期間が短く (CORRECT:3.0 年、REAL:6.3 年) Stage 分類が III または IV の患者の割合 (CORRECT:34.3%、REAL:49.0%)、Class 分類が 3 または 4 の患者の割合 (CORRECT:16.8%、REAL:27.9%) が少ない傾向だった。過去に使用した DMARDs の数が 3 つ以上の患者の割合 (CORRECT:24.5%、REAL:42.6%)、経口副腎皮質ステロイドの使用率 (CORRECT:41.1%、REAL:64.0%) も REAL 症例と比較して CORRECT 症例で低い傾向だった。

< RA 治療内容 >

MTX 群において、3 年間の MTX の投与量 (中央値) は REAL 症例では 6 から 8mg/週を、CORRECT 症例では 8 から 10mg/週を推移していた。DMARDs フリーの患者の割合は、REAL 症例では 1 年まで 0% であり、2 年経過時点で 2.4%、3 年経過時点で 3.5% だった (図 1)。CORRECT 症例では 0.5 年経過時点で 6.8%、1 年経過時点で 3.0%、2 年経過時点で 3.9%、3 年経過時点で 6.3% と REAL 症例よりも CORRECT 症例の方が各時点における DMARDs フリーの患者の割合が多い傾向だった。

TT 群において、登録時の分子標的薬の内訳は REAL 症例ではインフリキシマブが 41.4% と最も多く、続いてエタネルセプトが 39.6%、トシリズマブが 10.5%、アダリムマブが 8.4%、アバタセプトが 0.1% だった。CORRECT 症例ではトシリズマブが 26.2% と最も多く、続いてインフリキシマブとエタネルセプトがそれぞれ 17.4%、アバタセプトが 13.1%、アダリムマブが 12.8%、ゴリムマブが 6.0%、トファシチニブが 4.7%、セルトリズマブペゴルが 2.3% だった。分子標的薬フリーの患者の割合は、REAL 症例では 0.5 年経過時点では 5.4%、1 年経過時点では 10.5%、2 年経過時点では 17.2%、3 年経過時点では 23.6% だった (図 2)。CORRECT 症例における同時点での分子標的薬フリーの患者の割合はそれぞれ、14.4%、16.1%、20.1%、21.7% と REAL 症例と比較していずれの時点においても高い傾向だった。

< 疾患活動性の推移 >

疾患活動性の指標のうち、両コホートにおいて得ら

れた最も欠測値の少ない DAS28 (3)CRP の 3 年間の推移を図 3 および 4 に示す。MTX 群において 2.6 未満の患者の割合は 0.5, 1, 2, 3 年経過時点でいずれも REAL 症例と比較して CORRECT 症例で高い傾向だった (REAL:64.4 %、68.7 %、75.8 %、71.3 %、CORRECT:56.4%、70.2%、79.7%、85.9%)。TT 群においても同様の傾向だった (REAL:45.5%、50.9%、59.9%、60.4%、CORRECT:63.0%、66.9%、76.6%、71.7%)。

< SAE の内容と件数 >

MTX 群における SAE の罹患率 (/100 人年) は REAL 症例で 7.4 (5.3-10.0)、CORRECT 症例で 10.3 (7.6-13.7)、罹患率比 (CORRECT vs. REAL) は 1.4 (0.9-2.2) だった。最も多かった SAE は両コホートにおいて感染症だった (REAL:2.4 [1.3-4.0]、CORRECT:3.2 [1.8-5.2]、罹患率比 1.3 [0.6-2.9])。TT 群における SAE の罹患率 (/100 人年) は REAL 症例で 13.9 (12.5-15.5)、CORRECT 症例で 11.1 (8.6-14.1)、罹患率比 (CORRECT vs. REAL) は 0.8 (0.6-1.1) だった。MTX 群と同様、両コホートにおいて感染症が最も多かった (REAL:5.4 [4.5-6.4]、CORRECT:4.4 [2.9-6.4]、罹患率比 0.8 [0.5-1.3])。感染症以外の SAE の内容は MTX 群および TT 群において両コホートで同様の傾向だった (表 2)。

D. 考察

RA 専門施設における RA 診療の変遷について検討した結果、REAL 症例と比較して CORRECT 症例では、寛解を達成した患者の割合が高い傾向であった。CORRECT 症例の方が罹病期間が短く、病期が進行した患者の割合が少ないことは、より早期からの MTX または分子標的薬の開始を示しており、発症から治療開始までの期間が寛解達成率に影響していると考えられた。また、REAL 症例は 2005 年から 2011 年までに登録され、約半数は 2005 年または 2006 年に登録されていることから、REAL 症例の登録時は RA に対して承認されていた分子標的薬の種類が限られており、さらに MTX の承認上限用量も 8mg/週だった。一方で、CORRECT 研究は 2012 年から症例登録を開始

したため、分子標的薬の種類も増えたことで治療薬の選択が広がり、さらに MTX の承認上限用量も 16mg/週に引き上げられたことで高用量の MTX による治療が全ての施設で可能となった。このような RA 治療環境の変化により、両コホートにおける RA 治療内容の違いや疾患活動性の推移の違いが生じたと考えられる。

重篤な有害事象の内容および REAL 症例に対する CORRECT 症例の未調整罹患率比は MTX 群および TT 群においてほぼ同等であった。しかし、REAL 症例と CORRECT 症例で患者背景因子に違いがあることから、それらの影響を調整したより詳細な検討が必要である。

E. 結論

REAL 症例と CORRECT 症例の患者背景因子、RA 治療内容、疾患活動性、SAE の頻度および内容を比較した結果、RA 診療の変遷と実態が明らかになった。今後は CORRECT 症例を用いた詳細な解析を行い、分子標的治療薬の中・長期有効性と安全性に関するさらなるエビデンスを確立していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirano F, Amano K, Kaneko Y, Matsui T, Sakai R, Harigai M et al.; T2T Epidemiological Study Group.. Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy. *Mod Rheumatol*. 2016 Dec 21:1-9. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

R. Sakai, S. Kasai, F. Hirano et al. Incidence rate and the risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance database.

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR)

2016. London, England

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 登録時背景因子

| | MTX群 | | TT群 | |
|--------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| | REAL* (n=212) | CORRECT (n=234) | REAL* (n=960) | CORRECT (n=298) |
| 年齢 | 65 [53, 74] | 62 [47, 70] | 60 [50, 67] | 64.0 [54, 72] |
| 女性, % | 79.7 | 77.4 | 81.3 | 80.9 |
| 罹患期間(年) | 1.0 [0.3, 4.0] | 0.42 [0.25, 1.08] | 6.3 [2.4, 14] | 3.04 [0.92, 10.5] |
| Stage III or IV, % | 15.1 | 11.1 | 49.0 | 34.3 |
| Class 3 or 4, % | 9.9 | 7.3 | 27.9 | 16.8 |
| 何等かの合併症あり, % | 43.9 | 58.1 | 57.6 | 67.4 |
| DAS28 (3) CRP | 3.9 [3.3, 4.6] | 4.3 [3.7, 5.1] | 4.6 [3.7, 5.4] | 4.3 [3.6, 5.2] |
| 過去に使用したDMARDs≥, 3% | 17.9 | 1.7 | 42.6 | 24.5 |
| MTX投与量(mg/週) | 6.0 [6.0, 6.5] | 6.0 [6.0, 8.0] | 8.0 [6.0, 8.0] | 10.0 [8.0, 12.0] |
| 経口副腎皮質ステロイド(%) | 33.0 | 19.0 | 64.0 | 41.1 |

表2 重篤な有害事象の件数と内容

| | MTX群 | | 分子標的薬群 | |
|--------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | REAL (n=212) | CORRECT (n=234) | REAL (n=960) | CORRECT (n=298) |
| 感染症 | 12 (32.4) | 14 (31.1) | 126 (38.7) | 25 (39.7) |
| 骨折 | 2 (5.4) | 2 (4.4) | 21 (6.4) | 5 (7.9) |
| 呼吸器疾患 | 3 (8.1) | 3 (6.7) | 29 (8.9) | 6 (9.5) |
| 腎疾患 | 0 (0) | 1 (2.2) | 7 (2.1) | 0 (0) |
| 悪性腫瘍 | 6 (16.2) | 9 (20) | 30 (9.2) | 8 (12.7) |
| 脳心血管疾患 | 2 (5.4) | 4 (8.9) | 16 (4.9) | 4 (6.3) |
| その他 | 12 (32.4) | 12 (26.7) | 97 (29.8) | 15 (23.8) |
| 合計 | 37 | 45 | 326 | 63 |

カッコ内は各群における全ての重篤な有害事象の件数に占める%

