

## II. 一般講演

### 1 当院リウマチ外来における生物学的製剤の使用状況

近藤 直樹・藤澤 純一・遠藤 直人

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再生医学講座  
整形外科学分野科

荒井 勝光

新潟県立中央病院整形外科

和田 庸子・村上 修一

新潟大学医歯学総合病院腎膠原病内科

黒田 毅

新潟大学保健管理センター

中野 正明

新潟大学保健学科

### The Usage Trend of Biologics in Our RA Outpatient Clinic for RA Patients Treated with Biologics

Naoki KONDO, Junichi FUJISAWA and Naoto ENDO

*Division of Orthopaedic Surgery, Department of Regenerative and Transplant Medicine,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Katsumitsu ARAI

*Division of Orthopaedic Surgery, Niigata Prefectural Central Hospital*

Yoko WADA and Shuichi MURAKAMI

*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,  
Niigata University Medical and Dental Hospital*

---

Reprint requests to: Naoki KONDO  
Division of Orthopaedic Surgery Department of  
Regenerative and Transplant Medicine  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再生医学講座  
整形外科学分野 近藤 直樹

Takeshi KURODA

Niigata University Health Administration Center

Masaaki NAKANO

School of Health Science, Niigata University School of Medicine

**要 旨**

当院リウマチ外来(単一施設)における生物学的製剤の使用状況について, 継続率と中止症例につき検討した. 対象は2004年から2010年3月末までに生物学的製剤を導入された関節リウマチ患者205例. インフリキシマブ(IFX群)(49例), エタネルセプト(ETN群)(40例)エタネルセプト+メトトレキサート(ETN+MTX群)(76例)トシリズマブ(TCZ群)(40例)の1年継続率はそれぞれ72.1, 82.0, 83.9, 86.6%, 2年継続率はそれぞれ55.4, 71.4, 77.5, 74.6%であった. また, ETN+MTXが2剤目で選択された場合の継続率は1剤目で選択された場合の継続率よりも有意に低いことが示された. 一方, TCZは2剤目で選択された場合でも1剤目の場合と同等の継続率を維持していた. 無効, 二次無効で中止となった症例はIFX群では13例中6例がエタネルセプトへ, ETN群では7例中6例, およびETN+MTX群では12例中10例がトシリズマブへと変更されていた.

有害事象中止例では計21例中16例(76%)が生物学的製剤中止のまま経過を見られており, 無効・二次無効で中止となった症例(34例中4例, 12%)とは対照的であった.

有効で中止となった症例がIFX群で1例, ETN+MTX群で3例, ADA群で1例見られ, 経過観察期間中は生物学的製剤中止にて寛解を維持していた.

キーワード: 関節リウマチ, 生物学的製剤, 継続率, 無効・二次無効, 有害事象

**はじめに**

関節リウマチ(RA)は持続性の滑膜炎により関節破壊をきたす自己免疫性疾患で, 滑膜炎による関節軟骨, 軟骨下骨破壊から関節変形や靭帯など周囲結合組織の弛緩を生じ, 疼痛をはじめ日常生活動作が大きく制限されてしまう疾患である. 1999年に認可されたメトトレキサートに加え, 2003年に生物学的製剤が認可され使用可能となったことで早期診断, 治療介入により病初期の滑膜炎を抑制し関節破壊や身体機能障害を進行させないという治療体系に大きく変わりつつある. そこで今回我々は, 当施設リウマチ外来における生物学的製剤の使用状況について検討した.

**対象と方法**

対象は2004年から2010年3月末日までに当院リウマチ外来(整形外科及びリウマチ膠原病内科)において生物学的製剤を導入された関節リウマチ患者205例. 生物学的製剤の内訳は, インフリキシマブ(IFX群)49例, エタネルセプト116例(メトトレキサート非併用(ETN群)40例, メトトレキサート併用(ETN+MTX群)76例), トシリズマブ(TCZ群)40例, アダリムマブ(ADA)群8例で, 各々の症例の概要を表1に示す. ETN群の投与時年齢, 罹病期間は他群に比して有意に高かった( $p < 0.05$ ,  $t$ -検定)(ただし, ADA群は症例数が少ないため統計学的分析からは除外した).

## 検討項目

Kaplan - Meier 法を用いて各生物学製剤の継続率を求めた。また、各生物学的製剤の1剤目と2剤目以降の継続率を各々算出し、log rank testにて比較した。使用中止に至った症例数と理由、無効・二次無効症例あるいは有害事象中止例の治療内容の変更、について検討した。

## 結 果

### 生物学的製剤の使用状況の検討

#### 1) 継続率

各生物学的製剤の継続率を図1に示す。

IFX群の1年継続率は72.1%，2年継続率は55.4%であった。以下同様にETN群は82.0%，71.4%，ETX + MTX群は83.9%，77.5%，TCZ群は86.6%，74.6%であった。

ETN + MTX群が1剤目で選択された場合（63例）の継続率（1年；88.2%，2年82.8%）は2剤目以降で選択された場合（13例）の継続率（1年；54.5%，2年；36.4%）より有意に高かった（ $p = 0.0001$ , log rank test）。

TCZ群1剤目（26例）の継続率（1年；84.4%，2年；78.4%）は2剤目以降で選択された場合（14例）の継続率（1年；90.9%，2年；68.2%）と有意な差を認めなかった（ $p = 0.798$ , log rank test）。IFX群およびETN群は2剤目以降の変更となった症例数がごく少数であったこと、

ADA群は症例が少ないため、比較から除外した。

#### 2) 中止に至った症例

観察期間中に中止に至った症例数はIFX群21例（43.3%）、ETN群11例（27.5%）、ETN + MTX群20例（26.3%）、TCZ群8例（20.0%）、ADA群3例（37.5%）であった。

IFX群では無効7、二次無効6例、有効で中止1例、有害事象で中止7例であり、ETN群では無効6、二次無効1例、有害事象で中止4例、ETN + MTX群では無効7例、二次無効5例、有害事象で中止4例、寛解で中止1例、有効で中止3例であった。さらにTCZ群では無効1、二次無効1例、有害事象で中止6例でありADA群では無効1、二次無効1、寛解で中止1例、有害事象による中止例は見られなかった。

#### 3) 有害事象中止症例の詳細

IFX群では投与時反応3例、発熱、結核、悪性腫瘍（肺癌）、高度肝機能障害各1例であった。ETN群では発熱、ウイルス感染、皮疹、アミロイドーシス各1例、またETN + MTX群では発熱2例、ニューモシスチスカリニ（PCP）肺炎、化膿性膝関節炎各1例であった。TCZ群では人工関節置換術後の感染2例（人工股関節1例、人工肘関節晩期感染1例）、足底べんちからの化膿から波及した第I中足骨骨髄炎1例、細菌性肺炎、非定型性抗酸菌症、重篤な口内炎各1例であった。

#### 4) 無効・二次無効症例の治療内容の変更

IFX群無効・二次無効13例のうち、6例が

表1

	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
	IFX	ETN	ETN+MTX	TCZ	ADA
症例数	49	40	76	40	8
女性(%)	78	88	87	83	75
投与時年齢(歳)	54.8	60.3*	52.4	53.6	64.8
罹病期間	10y6m	15y3m*	10y7m	10y7m	11y3m
投与期間	1y10m	1y10m	2y1m	1y7m	7m
投与期間(幅)	1m- 5y4m	7d- 4y10m	15d-4y10m	0d-6y6m	19d-1y2m

\* ;  $p < 0.05$ , t-test

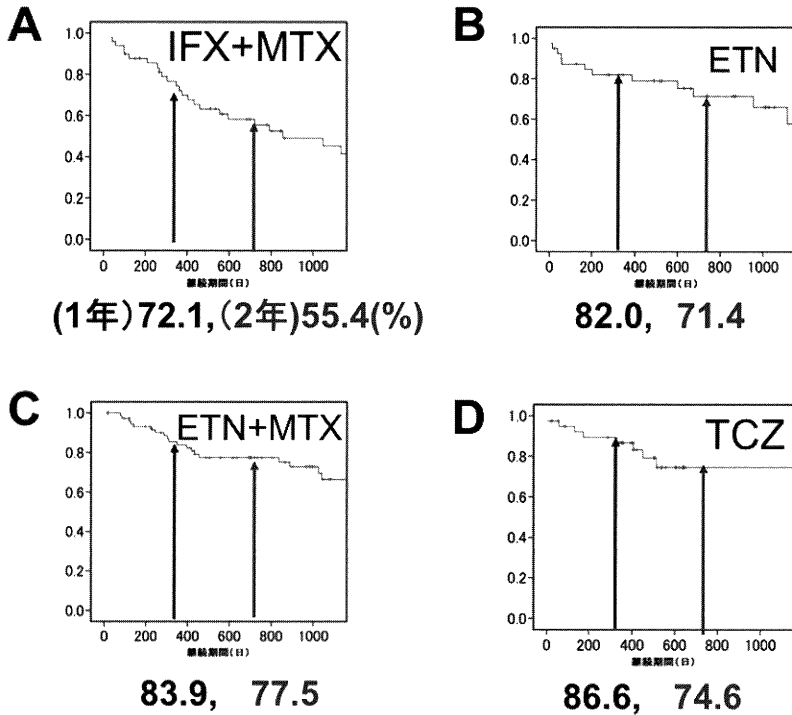


図1

ETNへ、2例がADAへ、3例がTCZへ変更、生物学的製剤を使用せずに経過を見ていたものが2例であった。同様にETN群無効・二次無効7例のうち、6例がTCZへ、1例が生物学的製剤中止であった。ETN + MTX群無効・二次無効12例のうち、10例がTCZへ、2例がIFXへ変更された。TCZ無効の1例はADA（無効）からETNへと変更、TCZ二次無効の1例はADA（無効）からTCZ（無効）さらにETN（無効）に変更し再びIFX（無効）を使用した。2010年3月現在は生物学的製剤を中止して経過を観察している。

5) 寛解、有効による中止症例の治療内容の変更

寛解で中止したETN + MTX投与の1例は後にRA再燃し、ETN再開に至ったが無効でありIFXへ変更となった。有効で中止したIFX投与の1例、ETN + MTX投与の3例はすべて生物学的製剤中止のままであった。寛解で中止したADA投与の1例はMTX内服例であり、開始3か月で

寛解導入となり、6か月で中止を試みている。

6) 有害事象中止例の治療内容の変更

IFX 7例中 6例が生物学的製剤中止、1例がETNへ変更、ETN 8例中 5例が生物学的製剤中止（うち1例がタクロリムス開始）、3例がETN再開、TCZ 6例中 5例が生物学的製剤中止（うち2例がタクロリムス開始）、1例がETNへ変更であった。

考 察

継続率はETN + MTX群、TCZ群で最も高く、次いでETN群、IFX群であった。本邦の報告でもETN群がIFX群よりも高い継続率であると示す報告が多く<sup>1)</sup>、本検討でも同様であった。IFX群は全例3mg/kgと増量が認可になる前のデータであり、これにより継続率の低く出た可能性も考えられる。米国からの報告ではIFXが10mg/kgま

で増量可能かつ投与間隔の短縮も認可されていたことから継続率は一般に高いとされている<sup>2)</sup>が、本邦と同様の3mg/kg かつ8週間隔の欧州からの報告では一般に低い<sup>3)</sup>。ADAについてはまだ投与平均が7か月間であり、今後の検討を待たねばならない。

無効・二次無効症例のうちIFX群はETN + MTXへ、ETN群はTCZへの変更が最多であった。さらに変更された症例数の多いこれらの群で1剤目と2剤目以降の継続率を比較した場合、ETN + MTX群は2剤目以降となった場合有意に継続率が低下し、中止理由はすべて無効であり、さらに6例中5例はIFX無効症例であった。一方、TCZは2剤目以降として変更された場合でも1剤目と同等の継続率を示していた。発売時期やETNが無効となった場合に当時はTCZへの変更以外有効な生物学的製剤が存在しなかったこと、TCZが2剤目以降の製剤として変更された場合の投与期間が最長でも2年程度と比較的短いことも要因の一つとして考えられるため、今後も経過を追うことが必要である。

我々の検討では無効症例は他の生物学的製剤変更が多かったが、有害事象中止例はその割合が低かった。Hyrichらは無効で中止された症例は他の生物学的製剤変更後再び無効で中止される可能性が高く、有害事象で中止された症例は他の生物学的製剤変更後再び有害事象で中止される可能性が高いと報告している<sup>4)</sup>。本検討においては、前者については同様であったが後者についてはそのまま変更中止となって経過を見ていた場合が多かっ

た。有害事象中止症例については今後RAの活動性が抑制できなくなった場合に他の生物学的製剤への変更も視野に入れるが、再度有害事象で中止される危険が高いことを念頭に置き慎重な治療方法の検討が必要であると思われた。

## 文 献

- 1) 平野裕司, 小嶋俊久, 金山康秀, 塩浦朋根, 林真利, 石黒直樹: 抗TNF (インフリキシマブとエタネルセプト) の継続率, 中止変更理由, 有害事象に関する調査. 臨床リウマチ 21: 219-225, 2009.
- 2) Tang B, Rachman M, Waters HC and Callegari P: Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. Clin Ther 30: 1375-1384, 2008.
- 3) Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, Listing J and Zink A: Comparative effectiveness of tumor necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis 68: 1856-1862, 2009.
- 4) Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP and Silman AJ: Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. Arthritis and Rheum 56: 13-20, 2007.