関節リウマチに用いる生物学的製剤による重篤な感染症の解析 —日米の有害事象自発報告データベースを用いて—

冢瀬 諒, 細見光一*, 朴ピナウル, 藤本麻依, 高田充隆
近畿大学薬学部 臨床薬学部門 臨床薬剤情報学分野

Signal Detection of Serious Infections Following Treatment with Biologics for Rheumatoid Arthritis: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System and Japanese Adverse Drug Event Report Databases

Ryo Inose, Kouichi Hosomi*, Binawool Park, Mai Fujimoto and Mitsutaka Takada
Division of Clinical Drug Informatics, School of Pharmacy, Kinki University

〔 Received March 26, 2014 〕
〔 Accepted August 6, 2014 〕

To examine the association between biologics for rheumatoid arthritis and serious infections (hepatitis B, hepatitis C, tuberculosis, pneumonia and sepsis), we analyzed the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). The reporting odds ratio was calculated and used to detect spontaneous report signals, with detection defined as a lower limit >1 in a 95% confidence interval. In addition, time to onset and age at onset of tuberculosis were investigated. Drug-reaction pairs were identified in both FAERS ($n = 29,017,485$) and JADER ($n = 2,079,653$). In both databases, significant associations were observed between biologics and infections (hepatitis B, tuberculosis, pneumonia and sepsis). JADER data revealed a significant association of etanercept with hepatitis C. In FAERS, the majority of tuberculosis events, associated with all drugs, were observed within 1 month of administration, whereas most tuberculosis infections associated with biologics were observed during the 5 months following administration. In JADER, most cases of tuberculosis associated with all drugs and with biologics, respectively, were observed during the 2 months after administration. In conclusion, hepatitis C associated with etanercept treatment should be closely monitored in clinical practice. In addition, tuberculosis associated with biologics should be carefully monitored for 5 months following drug administration. Further studies are needed to confirm these findings.

Key words — rheumatoid arthritis, biologics, serious infections, FAERS, JADER

緒 言

近年、関節リウマチの治療に生物学的製剤が使用され、対症療法が中心であった治療目標は疾患の寛解へと変化した。日本リウマチ学会の生物学的製剤関連の各ガイドライン<関節リウマチに対するアバタセプト使用ガイドライン (http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_ABT_100930.html, 2012年4月25日)、関節リウマチに対するTNF阻害薬使用ガイドライン (http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF_120704.html, 2012年8月7日)、関節リウマチに対するトシリズマブ使用ガイドライン (http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TCZ_120704.html, 2012年8月7日)>等では、その有効性は高く評価されているが、同時に多くの問題点が指摘されている。これらの生物学的製剤は、B型肝炎ウイルスの再活性化および肝炎増悪が指摘されており、C型肝炎ウイルスについては一定の見解は得られていないが臨床上注意が必要であるとされている。また、承認時より

com/info/guideline_TNF_120704.html, 2012年8月7日)、関節リウマチに対するトシリズマブ使用ガイドライン (http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TCZ_120704.html, 2012年8月7日)>等では、その有効性は高く評価されているが、同時に多くの問題点が指摘されている。これらの生物学的製剤は、B型肝炎ウイルスの再活性化および肝炎増悪が指摘されており、C型肝炎ウイルスについては一定の見解は得られていないが臨床上注意が必要であるとされている。また、承認時より

* 〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1

結核、肺炎、敗血症など感染症関連の重篤な有害事象の発現が知られており注意喚起がなされている。特に結核は、ほかの事象に比べ発症の発見が遅れることは、その間に患者が重症化し排菌量が増加する可能性が高まることに加え、周囲への感染リスクが増大する。そのため、結核発症の危険性に焦点をあてた注意深いサーベイランスが必要とされている。¹⁾ 関節リウマチの治療に用いる生物学的製剤の有害事象について薬剤別に検討した報告は豊富にあるが、²⁻¹³⁾ 同一データベースを用いて各生物学的製剤の有害事象を比較して検討した報告や発現時期、発現年齢について詳細に検討した報告は我々の調査では確認されていない。有害事象の発現傾向、発現時期、発現年齢を把握することにより臨床現場で生じる有害事象に対して、個別かつ迅速な対応が可能になると考える。

有害事象自発報告データベースは医療安全性監視システムのツールの1つとして注目されている。米国では Food and Drug Administration Adverse Event Report System (FAERS: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>, 2014 年 3 月 19 日)、日本では独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER: <http://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>, 2014 年 3 月 19 日) として自発報告のデータを公開している。

データの構成として、FAERS は、患者背景と管理情報の DEMO テーブル、投薬情報の DRUG テーブル、有害事象の REAC テーブル、重症度の OUTC テーブル、報告情報源の RPSR テーブル、投与開始日と終了日の THER テーブル、処方目的の INDI テーブルで構成されており、JADER は症例一覧テーブル、医薬品情報テーブル、副作用テーブル、原疾患テーブルで構成されている。FAERS と JADER の有害事象の項目は Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) の基本語 (preferred term: PT) に基づいている。

FAERS と JADER はいずれも Web からダウンロード可能なデータセットが公開されており、FAERS は 2004 年～2009 年の 6 年間分で約 160 万件の報告があり、JADER は 2004 年度以降の約 24

万件の報告がある膨大なデータベースである。膨大な量の情報を有する有害事象データベースから薬剤による有害事象の発現傾向を把握するために、安全性シグナルを算出し数値化する手法が知られている。¹⁴⁾ 代表的な手法として、早期かつ多数のシグナルの検出に適している reporting odds ratio (ROR) がある。¹⁵⁾ FAERS は米国に限らず、日本を含め世界各国から報告がなされ、JADER は日本国内からの報告に限られている。両者を比較することによって、薬剤と有害事象の関連および海外と日本における発現傾向を把握することが可能となり、臨床現場での活用が期待できる。

今回、臨床で有害事象に対する個別かつ迅速な対応に活用されることを目的とし、FAERS と JADER を用いて、生物学的製剤による B 型肝炎、C 型肝炎、結核、肺炎、敗血症の発現傾向を解析した。結核に関しては、発現時期、発現年齢も解析した。

方 法

対象とした薬剤は関節リウマチに対して使用される生物学的製剤である abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab の 5 種類とした。対象有害事象は B 型肝炎、C 型肝炎、結核、肺炎、敗血症とし、項目は MedDRA の PT に基づいた (表 1)。解析ツールとして Visual Mining Studio Ver 7.3 (NTT データ数理システム、東京) を用いた。FAERS (2004 年第 1 期～2009 年第 4 期) と JADER (2004 年 4 月～2012 年 11 月) より、同一症例に対して複数の報告がデータベースに登録されている重複報告について症例情報を基に除外し、対象とする薬剤および有害事象を抽出し解析

表 1 対象有害事象

B 型肝炎	B 型肝炎
C 型肝炎	C 型肝炎
結核	結核、肺結核、播種性結核、中枢神経系結核、眼結核、肺外結核、潜伏結核、など 44 項目
肺炎	肺炎、気管支肺炎、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、など 56 項目
敗血症	敗血症、肺敗血症、細菌性敗血症、肺炎球菌性敗血症、ブドウ球菌性敗血症、など 53 項目

した。安全性シグナルである ROR は、既報に従い算出し 95% 信頼区間 (confidence interval: CI) の下限値が 1 を超えた場合にシグナル有りとした。¹⁶⁾ 結核に関して、発現時期は投与開始日から有害事象発現日までの期間を 1 カ月毎に抽出し、シグナルが検出された薬剤を個別に比較するため、報告数の最大月を 1 として各月の割合を算出した。発現年齢は年齢データを年代毎に抽出し、シグナルが検出された薬剤を個別に比較するため、報告数が最大の年代を 1 として各年代の割合を算出した。

結 果

FAERS および JADER の全報告数は重複除去により、それぞれ 29,017,485 件, 2,079,653 件となった。また FAERS および JADER の B 型肝炎の報告数は 4,736 件および 2,690 件, C 型肝炎の報告数は 8,731 件および 544 件, 結核の報告数は 20,070 件および 4,588 件, 肺炎の報告数は 239,246 件および 56,057 件, 敗血症の報告数は 159,073 件

および 25,071 件であった。

FAERS, JADER における生物学的製剤による有害事象 (B 型肝炎, C 型肝炎, 結核, 肺炎, 敗血症) の ROR (95%CI) を表 2 に示す。B 型肝炎について、シグナルが検出された薬剤は FAERS では abatacept 3.66 (1.18~11.37), etanercept 1.57 (1.18~2.10), infliximab 1.84 (1.34~2.54) であった。JADER では adalimumab 4.30 (2.14~8.62), etanercept 2.94 (1.66~5.18), infliximab 4.89 (3.32~7.20) であった。C 型肝炎について、FAERS ではシグナルは検出されず、JADER では etanercept 4.84 (1.81~12.96) でシグナルが検出された。結核について、シグナルが検出された薬剤は FAERS では abatacept 3.17 (1.76~5.74), adalimumab 3.53 (3.21~3.89), etanercept 3.80 (3.47~4.16), infliximab 34.28 (32.87~35.73), tocilizumab 16.55 (5.30~51.64) のすべての薬剤であり、infliximab では非常に高い ROR を示した。JADER では abatacept 5.78 (2.16~15.51), adalimumab 19.10 (14.66~24.88), etanercept 13.43 (10.86~16.59), infliximab 33.41 (29.43~37.92),

表 2 生物学的製剤による有害事象の ROR (95% CI)

有害事象	薬剤名	FAERS				JADER			
		ROR	95% CI	n11	n1+	ROR	95% CI	n11	n1+
B 型肝炎	Abatacept	3.66	1.18-11.37	3	5020	2.44	0.34-17.41	1	317
	Adalimumab	0.42	0.24- 0.73	12	176235	4.30	2.14- 8.62	8	1448
	Etanercept	1.57	1.18- 2.10	47	183873	2.94	1.66- 5.18	12	3178
	Infliximab	1.84	1.34- 2.54	38	126844	4.89	3.32- 7.20	26	4163
	Tocilizumab	—	—	0	265	0.50	0.12- 2.00	2	3090
C 型肝炎	Abatacept	—	—	0	5020	—	—	0	317
	Adalimumab	0.39	0.26- 0.61	21	176235	—	—	0	1448
	Etanercept	0.99	0.76- 1.30	55	183873	4.84	1.81-12.96	4	3178
	Infliximab	0.50	0.32- 0.78	19	126844	—	—	0	4163
	Tocilizumab	—	—	0	265	2.48	0.62- 9.95	2	3090
結核	Abatacept	3.17	1.76- 5.74	11	5020	5.78	2.16-15.51	4	317
	Adalimumab	3.53	3.21- 3.89	423	176235	19.10	14.66-24.88	58	1448
	Etanercept	3.80	3.47- 4.16	474	183873	13.43	10.86-16.59	90	3178
	Infliximab	34.28	32.87-35.73	2580	126844	33.41	29.43-37.92	271	4163
	Tocilizumab	16.55	5.30-51.64	3	265	3.10	2.02- 4.77	21	3090
肺炎	Abatacept	2.30	1.87- 2.82	94	5020	6.93	5.13- 9.35	51	317
	Adalimumab	1.10	1.05- 1.16	1597	176235	7.82	6.83- 8.95	257	1448
	Etanercept	1.05	1.00- 1.10	1586	183873	6.47	5.87- 7.13	480	3178
	Infliximab	2.39	2.29- 2.48	2453	126844	8.57	7.93- 9.27	791	4163
	Tocilizumab	3.26	1.54- 6.91	7	265	4.77	4.27- 5.33	359	3090
敗血症	Abatacept	2.16	1.67- 2.79	59	5020	2.12	1.05- 4.28	8	317
	Adalimumab	0.75	0.70- 0.81	730	176235	2.27	1.65- 3.12	39	1448
	Etanercept	0.77	0.71- 0.82	775	183873	2.31	1.87- 2.86	87	3178
	Infliximab	1.88	1.78- 1.98	1294	126844	2.40	2.00- 2.88	118	4163
	Tocilizumab	4.20	1.87- 9.44	6	265	2.95	2.43- 3.58	107	3090

tocilizumab 3.10 (2.02~4.77) のすべての薬剤であり, adalimumab, etanercept, infliximab では特に高値を示した. 肺炎について, シグナルが検出された薬剤は FAERS では abatacept 2.30 (1.87~2.82), adalimumab 1.10 (1.05~1.16), etanercept 1.05 (1.00~1.10), infliximab 2.39 (2.29~2.48), tocilizumab 3.26 (1.54~6.91) のすべての薬剤であった. JADER では abatacept 6.93 (5.13~9.35), adalimumab 7.82 (6.83~8.95), etanercept 6.47 (5.87~7.13), infliximab 8.57 (7.93~9.27), tocilizumab 4.77 (4.27~5.33) のすべての薬剤であった. 敗血症について, シグナルが検出された薬剤は FAERS では abatacept 2.16 (1.67~2.79), infliximab 1.88 (1.78~1.98), tocilizumab 4.20 (1.87~9.44) であった. JADER では abatacept 2.12 (1.05~4.28), adalimumab 2.27 (1.65~3.12), etanercept 2.31 (1.87~2.86), infliximab 2.40 (2.00~2.88), tocilizumab 2.95 (2.43~3.58) のすべての薬剤であった.

結核の発現時期について, FAERS および JADER における結核の報告数の最大を 1 として各月の割合を算出したグラフを図 1 および図 2 に示す. FAERS, JADER とともに薬剤別での発現時期の検討は報告数が少なく解析が困難であったため, 生物学的製剤としてまとめて検討し傾向を把握した. FAERS では全薬剤による結核が投与後 1 カ月でピーク (865 件 / 3,170 件) を示し, その後, 急激な減少を示したことに對して, 生物学的製剤 5 種類による結核は投与後 4 カ月でピーク

(75 件 / 653 件) を示し, 投与後 1~5 カ月で高値を示した. JADER では全薬剤による結核は投与後 1 カ月でピーク (302 件 / 1,597 件) を示し, 生物学的製剤 5 種類による結核も投与後 1 カ月でピーク (71 件 / 284 件) を示し, いずれも投与後 1~2 カ月で高値を示した.

結核の発現年齢について, FAERS および JADER における結核の報告数の最大を 1 として各年代の割合を算出したグラフを図 3 および図 4 に示す. FAERS, JADER とともに薬剤別での発現年齢の検討は報告数が少なく, 解析が困難であったため, 生物学的製剤としてまとめて検討し傾向を把握した. FAERS では全薬剤による結核は 60 代でピーク (453 件 / 2,316 件) を示し, 生物学的製剤 5

図 2 JADER における結核の発現時期
---- 全薬剤による結核, —— 生物学的製剤 5 種類による結核.

図 1 FAERS における結核の発現時期
---- 全薬剤による結核, —— 生物学的製剤 5 種類による結核.

図 3 FAERS における結核の発現年齢
---- 全薬剤による結核, —— 生物学的製剤 5 種類による結核.

図4 JADERにおける結核の発現年齢

---- 全薬剤による結核, —— 生物学的製剤5種類による結核.

種類による結核も60代でピーク（243件 / 1,170件）を示した。全薬剤による結核，生物学的製剤5種類による結核はともに30～70代と幅広い範囲で高値を示した。JADERでは全薬剤による結核は60代でピーク（248件 / 837件）を示し，生物学的製剤5種類による結核も60代でピーク（130件 / 369件）を示した。全薬剤による結核，生物学的製剤5種類による結核はともに60～70代で高値を示した。

考 察

FAERSおよびJADERの報告数の比率に関して，全報告においてFAERS（29,017,485件）はJADER（2,079,653件）の14倍に対し，B型肝炎1.8倍，C型肝炎16倍，結核は4.4倍，肺炎4.3倍，敗血症6.3倍である。生物学的製剤5種類による対象有害事象の報告数（n11）において，FAERSとJADERの比率は，B型肝炎2.0倍（FAERS 100件 / JADER 49件），C型肝炎16倍（95 / 6），結核は7.9倍（3,491 / 444），肺炎3.0倍（5,737 / 1,938），敗血症8.0倍（2,864 / 359）である。FAERSおよびJADERの報告数の比率は，C型肝炎は全報告と同等であり，C型肝炎以外の対象有害事象はFAERSに比べJADERのほうに偏りがある。この偏りは，両データベースの背景の違いや自発報告の解析の限界であるバイアスによる影響などが考えられた。

FAERSにおいてB型肝炎のシグナルが検出さ

れた薬剤は abatacept, etanercept, infliximab であり，JADERにおいてB型肝炎のシグナルが検出された薬剤は adalimumab, etanercept, infliximab であった。FAERS, JADERともにシグナルが検出された etanercept, infliximab では特にB型肝炎の発症に注意が必要であると考ええる。B型肝炎の再燃によって発症する de novo B型肝炎は通常のB型肝炎に比べて劇症化する頻度が高率で，死亡率も高いことが特徴的である。¹⁷⁾特に抗CD20モノクローナル抗体である rituximab の使用における発症が問題となっていたが，TNF阻害薬の使用でも発症の報告がある。¹⁸⁾日本リウマチ学会のガイドラインでは今回解析した生物学的製剤5種類すべてにおいてB型肝炎への注意喚起がなされており，投与前のスクリーニングと投与後のモニタリングが推奨されている。tocilizumabを除く4種類の生物学的製剤においては投与によりB型肝炎が発症したという報告があり，^{2,9)} tocilizumabの今後の報告数の蓄積に留意しながら，生物学的製剤はB型肝炎に注意した使用が望まれる。

一般的に生物学的製剤による肝炎の発症ではB型肝炎を指すことが多いが，C型肝炎の発症も患者の予後に多大なる影響を及ぼすと考え，本研究ではC型肝炎に関しても同様に解析を行った。C型肝炎においてFAERSではシグナルは検出されず，JADERでは etanercept でシグナルが検出された。C型肝炎の発症において，TNF阻害薬，tocilizumabのガイドラインでは一定の見解は得られていないが，慎重な対応をすべきであると記載されている。なお abatacept のガイドラインではC型肝炎に関する記載はない。生物学的製剤によるC型肝炎発症に関する報告は散見され，C型肝炎ウイルス陽性リウマチ患者への etanercept の投与でC型肝炎が再活性化した例が報告されている。¹⁹⁾一方，C型肝炎ウイルス陽性リウマチ患者へのTNF阻害薬である adalimumab, etanercept, infliximab の投与は安全とみなした報告もある。²⁰⁻²²⁾このように生物学的製剤とC型肝炎の関連は未だ不明瞭な点が多い。生物学的製剤は prednisolone, methotrexate 等の免疫抑制作用のある薬剤と併用されることが多いことが一因として挙げられると考える。現時点で，生物学的製剤のみがC型肝炎

炎に影響しているとは考え難い。JADER でシグナルが検出された etanercept による C 型肝炎は、今後の報告数の蓄積に留意すべきであると考ええる。

結核では FAERS, JADER とともにすべての生物学的製剤でシグナルが検出された。解析した生物学的製剤を用いることができる国や地域は医療水準が高く、結核に対する予防法が確立されており、これらの薬剤による有害事象として報告された結核は自然発生した結核ではなく、生物学的製剤による影響が大きいと予想される。²³⁾ 今回の結果からも、生物学的製剤による結核を予防するためには、日本リウマチ学会のガイドラインに則り、投与前のスクリーニングと投与後のモニタリングが遵守されるべきである。abatacept は infliximab と比べて、有害事象の発現が少なく、相対的に安全性が高いという報告があるが、^{24, 25)} 今回シグナルが検出され、使用ガイドラインで注意事項として取り上げられていること等を考慮すると、infliximab と同様に結核に対して十分な注意が必要であると考ええる。TNF 阻害薬である adalimumab, etanercept, infliximab に関しては今回シグナルが検出され、結核発症に関する報告が多数ある。¹⁰⁻¹²⁾ TNF- α は結核病巣の肉芽腫形成に重要な役割を果たしており、肉芽腫は結核菌を封じ込める作用があるため、TNF 阻害薬の使用は結核の再燃に関連すると考えられており、²⁶⁾ TNF 阻害薬投与時は結核に特に注意が必要である。FAERS において infliximab による結核の ROR はほかの薬剤と比較して高値である。これは同類薬の中で最も早く発売されたことにより、結核の有害事象が注目され、報告数が多くなったと考えられる。また infliximab により生物学的製剤による結核の意識が根付き、スクリーニング等の必要性が周知されたため、その後、発売された薬剤では、結核の発症が減少したと考えられている。²⁷⁾ さらに infliximab は methotrexate との併用が義務付けられているため、methotrexate の影響で免疫抑制作用が強く発現したことも考えられる。tocilizumab に関しては、我々の結果も含めて、現時点では報告数が少ないため、さらなるデータの蓄積が必要である。

肺炎においても FAERS, JADER とともにすべて

の薬剤でシグナルが検出され、それぞれの添付文書に肺炎に関する記載があることから、生物学的製剤使用時は肺炎に注意した使用が望まれる。特に infliximab では、今回の解析で FAERS における ROR が 2.39 (2.29~2.48)、JADER における ROR が 8.57 (7.93~9.27) を示し、高いシグナルが検出された。5000 例の市販後調査の結果でも 108 例 (2.2%) に肺炎が発症している。²⁸⁾ また infliximab の投与で肺炎が発症した報告もある。¹³⁾ 高齢者における肺炎の罹患は QOL の観点からも危惧されている。肺炎はわが国の死亡原因の 3 位に位置していること等も考慮すると、いずれの薬剤の使用時も肺炎に注意すべきであると考ええる。我々は肺炎に着目して解析を行ったが、感染性・非感染性を区分した解析まで至らなかった。FAERS および JADER から得られる情報のみでは判断が困難な場合があり今後の課題である。生物学的製剤の有害事象による感染症において、結核が重点的に研究されており、肺炎に主眼を置いている文献は少なかった。今回の解析を契機にさらなる研究がなされることが望まれる。

敗血症においても重篤な感染症という観点から解析を行った。FAERS では abatacept, infliximab, tocilizumab でシグナルが検出され、JADER では 5 種類すべてでシグナルが検出された。添付文書において、すべての薬剤で敗血症に関する記載があり、今回の結果からも、感染症が重篤化した状態である敗血症に対し留意した使用が望まれる。

結核発症の発見の遅れは、その間に患者が重症化し排菌量が増加する可能性が高まり、周囲への感染リスクが増大するため、結核発症には注意深いサーベイランスが必要とされている。¹⁾ 結核の発現時期に関して、生物学的製剤による結核は FAERS では投与後 1~5 カ月で高値を示し、JADER では投与後 1~2 カ月で高値を示した。これは結核の初発症状に対する地域間の対応の違いが関係していると考えられる。日本は欧米に比べ、結核罹患者が多く、国内で話題となっている背景があり、医療従事者が結核の初期症状に敏感であることが考えられる。しかし、結核の発現時期に差が生じた明確な理由は見出せなかった。JADER で生物学的製剤投与初期の報告が目立ったことか

ら、欧米でも生物学的製剤投与初期に結核発現の診断を下すことが可能であると予想され、以前に比して早期の対応が可能になると考えられる。infliximab では投与後 3 カ月頃で結核の発現が多いと報告があり、^{23, 29)} adalimumab, etanercept, infliximab の長期投与において結核が発現した報告もある。¹⁰⁾ よって生物学的製剤投与時は少なくとも 1~5 カ月は結核の発現に注意すべきである。

結核の発現年齢に関して、全薬剤による結核、および生物学的製剤 5 種類による結核は FAERS では 30~70 代と幅広い年代で高値を示したことに對し、JADER では 60~70 代で高値を示した。これは米国での結核の発現が若、中年層に多く、日本での結核の発現が高齢者に多い³⁰⁾ ことに起因していると考えられる。つまり FAERS, JADER における結核の発現年齢の違いは生物学的製剤による影響よりも母集団の結核の罹患年齢が関与していると考えられる。よって薬剤別に結核への対応を変えるよりも、母集団の結核の罹患年齢を考慮して対応することが重要であると考えられる。現在、日本では 20~30 代の若年者の結核感染が増加傾向にある。³⁰⁾ 結核キャリアが若年者で増加すると、生物学的製剤投与時の注意喚起が不十分であれば、今後若年層で結核発現が増加することも考えられる。

FAERS や JADER 等の有害事象自発報告データベースの解析は、薬剤と有害事象を個別に認識することを可能にし、医療安全の面で多大なる貢献ができる。有害事象自発報告データベースは未知の重篤な有害事象を検出するための最も優れた手段である。¹⁴⁾ しかし、自発報告であるがゆえに解析には限界があり、過少報告、詳細な臨床情報の不足、安全性情報等の影響による過剰報告、発売時期における報告数の増加、重複データの存在等が知られており、³¹⁻³⁴⁾ 有害事象自発報告データベースから得られた情報の解釈には注意が必要である。世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は、シグナルとは「それまで知られなかったか、もしくは不完全にしか立証されていなかった薬剤と有害事象との因果関係の可能性に関する、さらに検討が必要な情報」と定義している。³⁵⁾ つまりシグ

ナル検出を行うだけではなく、発現時期、発現年齢を解析し、ほかの文献等を参考にすることで、有害事象に対するリスクを最小限にして、適切な医療を提供することが可能となる。特に発現時期、発現年齢の解析は有害事象の早期発見、早期対応に直結し、重篤化前の対処を可能にする。また不可逆的な有害事象に対しても早期の適切な対応により、不測の事態を避けることができるため、発現時期および発現年齢の解析は臨床上、非常に有効な手段である。対象有害事象である B 型肝炎、C 型肝炎、結核、肺炎、敗血症はいずれも重篤な有害事象であり、これらが治療中に発現すると生命の危機にかかわることが予想される。また生物学的製剤を投与される患者は臨床の状態が不良であることが多い。よって有害事象の発現は原疾患の治療期間の延長、薬剤の減量等の対応を必要とし、患者の予後に多大な影響を及ぼすと考えられる。

European Medicines Agency (EMA) の guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf, 2014 年 5 月 15 日) では、統計的解析は有害事象を見出す最初の段階にすぎないことを示している。また、国際医学団体協議会 (Council for International Organizations of Medical Science: CIOMS) は、有害事象自発報告データベースの統計的解析は慎重かつ適切な臨床的判断に代わるものではないと示し、その限界に留意したうえで、自発報告システムに基づく有害事象の評価の必要性や重要性について明示している。³⁶⁾

本研究では、有害事象自発報告データベースである FAERS および JADER から、既知の事象である生物学的製剤と B 型肝炎、結核、肺炎、敗血症の関連が陽性対照として示された。一定の見解が得られていない未知の事象である生物学的製剤と C 型肝炎の関連については、JADER でシグナルが検出された etanercept による C 型肝炎に注目が必要と思われた。また、結核の発現時期、発現年齢等の未だ不明瞭な事象の関連を示すことができた。特に発現時期に関しては FAERS, JADER を解析して、両データベース間の違いを

考察することで、一方のデータベースだけでは検証が不十分であった事象について、薬剤と有害事象の関連をより明確化できた。FAERS と JADER の比較に関しては、日本発の生物学的製剤である tocilizumab は FAERS の少ない報告数に比して、JADER では多数の報告があった。tocilizumab では JADER の解析結果が海外にむけた参考となる可能性がある。FAERS, JADER を解析し、互いにデータを補完し合うことで海外と日本の有害事象の発現傾向の違いを把握でき、臨床現場での活用が期待できる。よって FAERS と JADER のようなデータベースの比較、検討は非常に有用と考えられた。

引用文献

- 1) Ohmori M, Ozasa K, Mori T, Wada M, Yoshiyama T, Aoki M, Uchimura K, Ishikawa N, Trends of delays in tuberculosis case finding in Japan and associated factors, *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, **9**, 999-1005.
- 2) Germanidis G, Hytiroglou P, Zakalka M, Settas L, Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept, *J Hepatol*, 2012, **56**, 1420-1429.
- 3) Robinson H, Walker-Bone K, Anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis among patients with chronic hepatitis B infection, *Rheumatology*, 2009, **48**, 448-450.
- 4) Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M, Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation, *Inflamm Bowel Dis*, 2007, **13**, 508-509.
- 5) Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM, Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis, *Gut*, 2004, **53**, 1363-1365.
- 6) Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, Toussiot E, Miguet JP, Herbein G, Di Martino V, Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy, *Ann Rheum Dis*, 2005, **64**, 788-789.
- 7) Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, a Casis B, Sánchez F, Rodríguez S, Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient, *Liver Int*, 2008, **28**, 718-720.
- 8) Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S, Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate, *Ann Rheum Dis*, 2003, **62**, 686-687.
- 9) Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, Suginoshta Y, Inokuma T, Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection, *Liver Int*, 2010, **30**, 1241-1242.
- 10) Shaikha SA, Mansour K, Riad H, Reactivation of Tuberculosis in Three Cases of Psoriasis after Initiation of Anti-TNF Therapy, *Dermatology*, 2012, **4**, 41-46.
- 11) Mankia S, Peters JE, Kang S, Moore S, Ehrenstein MR, Tuberculosis and anti-TNF treatment: experience of a central London hospital, *Clin Rheumatol*, 2011, **30**, 399-401.
- 12) Malipeddi AS, Rajendran R, Kallarackal G, Disseminated tuberculosis after anti-TNF α treatment, *Lancet*, 2007, **369**, 162.
- 13) Kodama K, Nagai T, Ogawa E, Tanaka J, Hoshi K, Tanaka S, Hirohata S, A case of recurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with rheumatoid arthritis after cessation of biological agents, 北里医学, 2011, **41**, 127-131.
- 14) Fujita T, Signal Detection of Adverse Drug Reactions, *Jpn J Pharmacoevidemol*, 2009, **14**, 27-36.
- 15) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST, The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio, *Pharmacoevidem Dr S*, 2004, **13**, 519-523.
- 16) van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC, A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions, *Pharmacoevidem Dr S*, 2002, **11**, 3-10.
- 17) Tsubouchi H, Kumada H, Kiyosawa K, Mochida S, Sakaida I, Tanaka E, Ichida T, Mizokami M, Suzuki K, Yoshida S, Moriwaki H, Hibi T, Hayashi N, Kokudo N, Fujisawa T, Ishibashi H, Sugawara Y, Yatsuhashi H, Ido A, Takikawa Y, Inoue K, Oketani M, Uto H, Nakayama N, Naiki T, Tada S, Kiso S, Yano K, Endo R, Tanaka Y, Umemura T, Kumagai K, Prevention of immunosuppressive therapy or che-

- motherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection -Joint report of the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan and the Japanese Study Group of the Standard Antiviral Therapy for Viral Hepatitis-, *Kanzo*, 2009, **50**, 38-42.
- 18) 田中榮司, B型肝炎再活性化の病態と対策, 日本消化器病学会雑誌, 2010, **107**, 1417-1425.
 - 19) 阿部和道, 塩 季織, 大平弘正, TNF阻害薬と肝炎ウイルスの活性化, 分子リウマチ治療, 2009, **2**, 92-94.
 - 20) Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH, Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection, *Ann Rheum Dis*, 2003, **62**, 1078-1082.
 - 21) Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L, Safety of anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis, *Rheumatology*, 2006, **45**, 1294-1297.
 - 22) Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M, Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection, *Clin Rheumatol*, 2007, **26**, 1127-1129.
 - 23) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM, Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent, *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1098-1104.
 - 24) Rodrigues CE, Vieira FJ, Callado MR, Gomes KW, de Andrade JE, Vieira WP, Use of the abatacept in a patient with psoriatic arthritis, *Bras J Rheumatol*, 2010, **50**, 343-345.
 - 25) Schiff M, Keiserman M, Coddig C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M, Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 1096-1103.
 - 26) Flynn JL, Chan J, Immunology of tuberculosis, *Annu Rev Immunol*, 2001, **19**, 93-129.
 - 27) 川合眞一, エタネルセプトの適応と使い方, 医学のあゆみ, 2007, **221**, 388-392.
 - 28) Sugita T, Targeting Therapy for Inflammatory Diseases by Anti-TNF α Biologics, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2009, **129**, 19-24.
 - 29) Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group, Treatment of Rheumatoid Arthritis With Tumor Necrosis Factor Inhibitors May Predispose to Significant Increase in Tuberculosis Risk, *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 2122-2127.
 - 30) 石川信克, わが国の結核対策の現状と課題 (3) 「世界, 日本の結核の疫学と課題」, 日本公衆衛生雑誌, 2008, **55**, 791-794.
 - 31) Wise L, Parkinson J, Raine J, Breckenridge A, New approaches to drug safety: a pharmacovigilance tool kit, *Nat Rev Drug Discov*, 2009, **8**, 779-782.
 - 32) Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y, Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System, *Int J Med Sci*, 2013, **10**, 796-803.
 - 33) Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, Ponti FD, "Data Mining Applications in Engineering and Medicine", ed by Karahoca A, InTech, Croatia, 2012, pp265-302.
 - 34) Motola D, Vargiu A, Leone R, Conforti A, Moretti U, Vaccheri A, Velo G, Montanaro N, Influence of regulatory measures on the rate of spontaneous adverse drug reaction reporting in Italy, *Drug Saf*, 2008, **31**, 609-616.
 - 35) Edwards IR, Lindquist M, Wiholm B-E, Napke E, Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions, *Lancet*, 1990, **336**, 156-158.
 - 36) くすりの適性使用協議会監訳, ファーマコビジランスにおけるシグナル検出の実践, レーダー出版センター, 東京, 2011, pp1-10.