原 著

関節リウマチに対するセルトリズマブペゴルの安全性及び有効性：
使用成績調査の中間解析亀田 秀人^{*1}, 西田圭一郎^{*2}, 南木 敏 宏^{*3},
渡辺 彰^{*4}, 大島 行 哉^{*5}, 桃原 茂 樹^{*6}Safety and effectiveness of certolizumab pegol in patients with rheumatoid arthritis:
Interim analysis of post-marketing surveillanceHideto KAMEDA^{*1}, Keiichiro NISHIDA^{*2}, Toshihiro NANNKI^{*3},
Akira WATANABE^{*4}, Yukiya OSHIMA^{*5} and Shigeki MOMOHARA^{*6}^{*1}Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Toho University Ohashi Medical Center^{*2}Department of Human Morphology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences^{*3}Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Toho University^{*4}Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University^{*5}Drug Safety, Quality & Safety Management Division, UCB Japan Co., Ltd.^{*6}Department of Orthopaedic Surgery, Keio University

(Accepted May 18, 2017)

summary

Objective: To evaluate the safety and effectiveness of certolizumab pegol (CZP) in a real-world setting among Japanese patients with rheumatoid arthritis. **Methods:** Post-marketing surveillance data from 2,579 patients treated with CZP were analyzed. Adverse events (AEs) observed during the 24-week CZP treatment period were recorded. Disease activity was evaluated using DAS28-ESR and DAS28-CRP at baseline, Week 12, Week 24, or at withdrawal. **Results:** The total period of exposure to CZP was 1313.8 patient-years (PY). AEs were reported in 658 (25.5%) patients, at an event rate (ER) of 73.68/100 PY. The most frequent serious AEs were pneumonia, herpes zoster, and interstitial lung disease, at ER per 100 PY of 2.06, 1.29, and 1.22, respectively. Mean disease activity scores at baseline, as measured by DAS28-ESR and DAS28-CRP, were 4.77 ± 1.34 and 4.21 ± 1.27 , respectively. Mean changes from baseline at the last observation were -1.29 ± 1.46 and -1.30 ± 1.42 , respectively. EULAR good or moderate responses were achieved in 65% of patients. Longer disease duration, prior biologics use, and treatment without MTX co-therapy were associated with EULAR no response. **Conclusion:** In this interim analysis, no new safety signals were observed. Clinical response to CZP was observed in approximately two thirds of patients.

Key words—Certolizumab pegol; rheumatoid arthritis; post-marketing surveillance; safety; effectiveness

抄 録

目的：セルトリズマブペゴル（CZP）の日本人関節リウマチ患者に対する実臨床における安全性および有効性を検討する。**方法：**関節リウマチ患者を対象とした製造販売後調査において、CZPを投与された2579名について評価した。24週間の調査期間における有害事象が記録された。疾患活動性はDisease Activity Score 28（DAS28）-ESRおよびDAS28-CRPによりCZP投与開始前、12週および24週目、もしくは中止時に評価した。**結果：**CZPの総暴露期間は1313.8患者・年であった。有害事象は658名（25.5%）で報告された（100患者・年あたり73.68件）。主な重篤有害事象は肺炎、帯状疱疹、間質性肺疾患（それぞれ100患者年あたり2.06、1.29、1.22）であった。投与開始時の疾患活動性はDAS28-ESRが 4.77 ± 1.34 、DAS28-CRPが 4.21 ± 1.27 であり、最終観察時までの変化量はそれぞれ -1.29 ± 1.46 および -1.30 ± 1.42 であった。EULAR改善基準に基づく中等度改善以上の割合は約65%、長い罹

^{*1} 東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科^{*2} 岡山大学医学部整形外科^{*3} 東邦大学医療センター大森病院
リウマチ膠原病センター^{*4} 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発寄附研究部門^{*5} ユーシービージャパン株式会社信頼性保証本部
安全性管理部^{*6} 慶應義塾大学医学部整形外科

病期間、生物学的製剤使用歴、および MTX 非併用が EULAR 基準による低い有効性と関連していた。結論：本中間解析において、新たな安全性上のシグナルは認められなかった。CZP を投与した患者の約 2/3 で有効性が認められた。

背 景

セルトリズマブペゴル (CZP) は唯一のポリエチレングリコール (PEG) 化抗ヒト腫瘍壊死因子 (TNF) モノクローナル抗体 Fab' 製剤であり、わが国では関節リウマチ (RA) に対する治療薬として 2012 年 12 月に承認された。日本人 RA 患者に対する有効性及び安全性については、メトトレキサート (MTX) で効果不十分な患者に対する MTX 併用投与試験 (J-RAPID 試験)¹⁾ および MTX を何らかの理由で投与できない患者に対する MTX 非併用試験 (HIKARI 試験)²⁾ により検証されている。さらに、MTX 未投与の予後不良因子を有する早期 RA 患者に対する MTX 併用投与の有効性が示されている (C-OPERA 試験)³⁾。現在、実臨床における使用実態下の安全性と有用性を確認するために、製造販売後調査が行われている。今回、CZP のより適切な使用に資するために、2016 年 3 月までに集積した中間解析の結果を報告する。

方 法

本調査は、CZP の製造販売後調査として「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」を遵守して行われているものである。2012 年の発売以降に 771 施設で CZP の投与が開始された患者が 6 か月間の製造販売後調査に登録され、原則として承認された用法、用量に従って CZP が投与された。投与開始時の使用理由、罹病期間、RA の病期・進行度、機能障害度、RA に対する手術歴、合併症、既往歴、アレルギー体質、喫煙歴、投与開始時の肝・腎機能、生物学的製剤使用歴、関節リウマチ治療薬 (MTX、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) および副腎皮質ステロイド) の使用歴を調査した。さらに、CZP 投与開始前のスクリーニングに関しては、検査項目、検査方法、検査結果および所見、結核感染者との接触状況について評価した。

CZP の有効性は投与開始時、12 週後および 24 週後または中止時に評価した。また、CZP 投与中には妊娠・授乳の有無、CZP の投与状況、RA 治療薬

の使用状況についても調査した。CZP の暴露は、最終投与日の 4 週間後までを曝露期間として算出した。

調査期間中の有害事象に関しては、有害事象名、発現日、重篤性、転帰日・転帰、CZP との因果関係等について調査した。有害事象の分類には MedDRA Ver.18.1 有害事象名を用い、器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別の発現率を算出した。以下の条件のいずれかにあてはまる有害事象は重篤と判定した；1) 死に至るもの、2) 生命を脅かすもの、3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、5) 先天異常を来すもの、6) その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記 1)～5) のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象。有害事象については、発現した例数、全症例中の発現症例率および 100 患者・年あたりの事象の発生率 (event rate) を示した。

CZP の有効性に関しては、投与開始時、12 週後、24 週後または中止時の疾患活動性を調査し、DAS28 及び EULAR 反応性に基づいて評価した。DAS28 値の投与開始時からの変化については対応のある t 検定を用い、EULAR 反応性については χ^2 乗検定により評価した。赤血球沈降速度 (ESR) に基づく DAS28 値 (DAS28-ESR) では、2.6 未満を寛解、2.6 以上 3.2 未満を低疾患活動性、3.2～5.1 を中等度疾患活動性、5.1 超を高疾患活動性とした⁴⁾。C 反応性蛋白 (CRP) に基づく DAS28 値 (DAS28-CRP) では、2.3 未満を寛解、2.3 以上 2.7 未満を低疾患活動性、2.7～4.1 を中等度疾患活動性、4.1 超を高疾患活動性とした⁵⁾。各種因子の有効性に対する影響については、各サブグループにおける EULAR 改善率を評価し、サブグループ間の有効性の比較は、2 群の場合は χ^2 乗検定、多群の場合は Cochran-Armitage 傾向検定により評価した。

結 果

2016 年 3 月までに 3638 名の患者が登録され、2594 名のデータが固定された。15 名は契約違反ま

たは追跡不能のため、解析より除外された。DAS28-ESR を用いて CZP の有効性が評価されたのは 1328 例、DAS28-CRP を用いて CZP の有効性が評価されたのは 1620 例であった。有効性評価に関する主な除外理由は評価時期における未評価であった (図 1)。

解析対象となった患者は、男性 17.8%、女性 82.2%、平均年齢 60.0 歳、平均罹病期間は 9.53 年であった。約 60% の患者で生物学的製剤の使用歴があり、約 70% の患者で MTX が併用されていた。多くの患者は CZP 投与開始時にローディング投与が行われ、ローディング投与が行われなかったのは 511 名 (19.8%) であった。維持投与量は多くの患者で 200 mg であり、自己注射が行われていたのは約 30% であった (表 1)。

CZP の総暴露期間は 1313.8 患者・年であった。有害事象は 658 例 (25.5%) で報告され、100 患者・年あたりの有害事象発生件数は 73.68 であった。もっとも多く報告された有害事象 (SOC) は「感染症および寄生虫症」で、219 例 (8.5%) で報告され

た (19.41/100 患者・年) (表 2)。

100 患者・年あたり 1 件以上報告された重篤な有害事象は、肺炎 (2.06)、带状疱疹 (1.29)、間質性肺疾患 (1.22) であった。結核は 4 例に 5 件報告され、その内訳は肺結核 2 件およびリンパ節結核、結核性腹膜炎、結核菌群検査陽性が各 1 件であり、CZP 投与との関連が考えられた。間質性肺炎は 23 例 24 件報告され、うち 11 例 11 件 (間質性肺疾患 9 件、器質化肺炎 2 件) は CZP 投与と関連有と評価され、いずれも重篤であった。良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (SOC) に分類される有害事象は 17 例に 18 件報告された。そのうち、CZP 投与との関連が否定されなかったのは 6 例 6 件 (乳癌、子宮頸部癌第 0 期、皮膚有棘細胞癌、直腸 S 上結腸癌、肝細胞癌、子宮頸部癌) であった。

DAS28-ESR および DAS28-CRP で評価した疾患活動性は、投与開始時に比べて 12 週時、24 週時および最終観察時でいずれも有意 ($p < 0.001$) な改善が認められた。投与開始時の DAS28-ESR は $4.77 \pm$

図 1 患者の流れ

表 1 患者背景およびセルトリズマブペゴルの投与方法

背景因子		N = 2579	
性別			
男性	n (%)	460	(17.8)
女性	n (%)	2119	(82.2)
年齢	Mean (SD)	60.0	(14.4)
体重	Kg	Mean (SD)	54.78 (11.29)
罹病期間	Year	Mean (SD)	9.53 (9.60)
関節リウマチの病期・進行度 (Stage)	I	n (%)	492 (19.1)
	II	n (%)	752 (29.2)
	III	n (%)	652 (25.3)
	IV	n (%)	636 (24.7)
		n (%)	60 (2.3)
関節リウマチの機能障害度 (Class)	I	n (%)	509 (19.7)
	II	n (%)	1416 (54.9)
	III	n (%)	536 (20.8)
	IV	n (%)	60 (2.3)
		n (%)	60 (2.3)
DAS28-ESR	Mean (SD)	4.77	(1.34)
寛解	n (%)	72	(2.8)
低疾患活動性	n (%)	114	(4.4)
中等度疾患活動性	n (%)	734	(28.5)
高疾患活動性	n (%)	633	(24.5)
算出不能	n (%)	1026	(39.8)
DAS28-CRP	Mean (SD)	4.21	(1.27)
寛解	n (%)	116	(4.5)
低疾患活動性	n (%)	97	(3.8)
中等度疾患活動性	n (%)	690	(26.8)
高疾患活動性	n (%)	940	(36.4)
算出不能	n (%)	736	(28.5)
生物学的製剤使用歴	あり	n (%)	1490 (57.8)
	1 剤	n (%) [#]	777 (52.1)
	2 剤	n (%) [#]	346 (23.2)
	3 剤	n (%) [#]	213 (14.3)
	4 剤	n (%) [#]	84 (5.6)
	5 剤	n (%) [#]	59 (4.0)
	6 剤以上	n	11 (0.7)
併用薬剤			
MTX	n (%)	1751	(67.9)
DMARDs	n (%)	758	(29.4)
NSAIDs	n (%)	1334	(51.7)
ステロイド	n (%)	1289	(50.0)
喫煙歴	あり	n (%)	332 (12.9)
	現在喫煙あり	n (%) [#]	155 (46.7)
	過去喫煙あり	n (%) [#]	176 (53.0)
合併症	あり	n (%)	1427 (55.3)
腎障害	あり	n (%)	332 (12.9)
	軽度	n (%) [#]	222 (66.9)
	中等度	n (%) [#]	90 (27.1)
	高度	n (%) [#]	20 (6.0)
肝障害	あり	n (%)	180 (7.0)
	軽度	n (%) [#]	158 (87.8)
	中等度	n (%) [#]	22 (12.2)
	高度	n (%) [#]	0 (0.0)
投与方法			
ローディング投与の有無			
あり*		2068	(80.2)
なし		511	(19.8)
開始用量			
200 mg		352	(13.6)
400 mg		2227	(86.4)
自己注射			
医師投与のみ		1792	(69.5)
途中から自己投与のみ		735	(28.5)
医師投与と自己投与の往復		52	(2.0)

* 0, 2, 4 週にセルトリズマブペゴル 400 mg を投与された患者。

生物学的製剤使用歴あり、喫煙歴あり、腎障害あり、肝障害ありにおける割合。

表2 有害事象の要約

例数	2579	
曝露 (患者・年)	1313.8	
有害事象	n (%)	Event rate*
有害事象全体	658 (25.5)	73.68
重篤	222 (8.6)	21.08
関連有	384 (14.9)	39.35
重篤かつ、関連あり	135 (5.2)	11.87
感染症および寄生虫症 (SOC)	219 (8.5)	19.41
重篤な感染症および寄生虫症 (SOC)	83 (3.2)	7.00
有害事象 (SOC)		
感染症および寄生虫症	219 (8.5)	19.41
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	17 (0.7)	1.37
血液およびリンパ系障害	18 (0.7)	1.52
免疫系障害	2 (0.1)	0.15
内分泌障害	1 (0.0)	0.08
代謝および栄養障害	6 (0.2)	0.46
精神障害	6 (0.2)	0.46
神経系障害	25 (1.0)	2.21
眼障害	6 (0.2)	0.46
耳および迷路障害	4 (0.2)	0.30
心臓障害	5 (0.2)	0.38
血管障害	6 (0.2)	0.53
呼吸器、胸郭および縦隔障害	53 (2.1)	4.49
胃腸障害	44 (1.7)	4.03
肝胆道系障害	84 (3.3)	6.85
皮膚および皮下組織障害	125 (4.8)	10.58
筋骨格系および結合組織障害	35 (1.4)	3.04
腎および尿路障害	8 (0.3)	0.61
生殖系および乳房障害	5 (0.2)	0.46
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (2.5)	5.78
臨床検査	85 (3.3)	7.92
傷害、中毒および処置合併症	23 (0.9)	2.21
外科および内科処置	5 (0.2)	0.38

*event rate: 有害事象の件数/100 患者・年

1.34 (平均値±標準偏差, 以下同じ), 約 40%が高疾患活動性, 約 50%が中等度疾患活動性であり, 低疾患活動性以下の患者は約 10%であった。一方, DAS28-CRP は 4.21 ± 1.27 で, 約 50%が高疾患活動性, 約 40%が中等度疾患活動性であった。CZP 投与後は, 投与が継続されている患者ではいずれの指標においても 12 週, 24 週と継続的に疾患活動性は低下し, 24 週時において約 40%の患者が寛解であった。EULAR 改善基準においても, 70%以上の患者で 12 週後から中等度以上の改善が認められた。CZP 投与開始から投与中止例を含めた最終観察時までの変化量は DAS28-ESR が -1.29 ± 1.46 , DAS28-CRP が -1.30 ± 1.42 であり, 投与開始した患者の約 2/3 で有効性が認められた (表 3, 図 2)。

CZP の有効性に対する各種因子の影響を評価する

ために, サブグループ解析を実施した (表 4)。その結果, DAS28-ESR および DAS28-CRP の両指標においてサブグループ間の改善率に有意かつ 10%以上の差が認められたのは罹病期間, 投与開始時の疾患活動性, 生物学的製剤使用経験, MTX 併用および併用量, 機能障害度であった (表 4)。罹病期間が短い患者ほど有効性は高い傾向にあり, 特に 1 年未満の患者では, 1 年以上の患者に比べて高い有効性が示された。生物学的製剤の使用歴のある患者に比べて, 使用歴のない患者で高い有効性が示された。また, CZP 投与に対して MTX 併用有の患者では, 併用無に比べて有効率が高く, 併用されている MTX の用量別解析では 4mg/週以下の有効性が最も低く, 4 mg/週超の用量ではほぼ同程度の有効性であった。

表 3 DAS28 の変化

	投与開始時	12 週	24 週	中止時	最終観察時 (LOCF)
疾患活動性					
DAS28-ESR	4.77 (1.34) (n = 1328)	3.40 (1.30) (n = 961) $p < 0.001$	3.03 (1.24) (n = 893) $p < 0.001$	4.68 (1.49) (n = 278) $p = 0.02$	3.48 (1.49) (n = 1328) $p < 0.001$
DAS28-CRP	4.21 (1.27) (n = 1620)	2.83 (1.21) (n = 1166) $p < 0.001$	2.50 (1.11) (n = 1072) $p < 0.001$	4.10 (1.47) (n = 347) $p < 0.001$	2.91 (1.39) (n = 1620) $p < 0.001$
投与開始時からの変化					
DAS28-ESR	—	-1.37 (1.23)	-1.65 (1.35)	-0.25 (1.32)	-1.29 (1.46)
DAS28-CRP	—	-1.36 (1.20)	-1.64 (1.29)	-0.30 (1.32)	-1.30 (1.42)

p 値は対応のある t 検定 (投与開始時との比較) を用いて算出した。

図 2 各観察時点及び最終観察時点における疾患活動性並びに EULAR 基準による改善 p 値は χ^2 乗検定を用いて算出した。

表4 患者背景および併用薬がセルトリズマブペゴルの有効性に及ぼす影響

		DAS28-ESRCRP による EULAR 改善基準に基づく 中等度改善以上の割合 [#]			DAS28-CRP による EULAR 改善基準に基づく 中等度改善以上の割合 [#]		
		例数	Good response 例数 (%)	Moderate response 以上 例数 (%)	例数	Good response 例数 (%)	Moderate response 以上 例数 (%)
全患者		1328	455 (34.3)	873 (65.7)	1620	575 (35.5)	1059 (65.4)
罹病期間	6 か月未満	59	32 (54.2)	50 (84.7)	78	38 (48.7)	63 (80.8)
	6 か月以上～1 年未満	90	37 (41.1)	67 (74.4)	113	53 (46.9)	82 (72.6)
	1 年以上～5 年未満	361	153 (42.4)	249 (69.0)	435	184 (42.3)	298 (68.5)
	5 年以上～10 年未満	265	91 (34.3)	176 (66.4)	318	108 (34.0)	209 (65.7)
	10 年以上～15 年未満	215	73 (34.0)	132 (61.4)	267	92 (34.5)	166 (62.2)
	15 年以上～20 年未満	104	21 (20.2)	54 (51.9)	120	29 (24.2)	64 (53.3)
	20 年以上	181	36 (19.9)	111 (61.3)	206	53 (25.7)	127 (61.7)
			$p < 0.001$		$p < 0.001$		
関節リウマチの 機能障害度	Class I	297	128 (43.1)	213 (71.7)	351	153 (43.6)	240 (68.4)
	Class II	780	276 (35.4)	514 (65.9)	945	345 (36.5)	623 (65.9)
	Class III	231	48 (20.8)	134 (58.0)	298	72 (24.2)	181 (60.7)
	Class IV	18	3 (16.7)	10 (55.6)	23	5 (21.7)	12 (52.2)
			$p < 0.001$		$p = 0.019$		
投与開始時の 疾患活動性 [#]	寛解	61	2 (3.3)	14 (23.0)	102	2 (2.0)	22 (21.6)
	低活動性	101	24 (23.8)	49 (48.5)	91	13 (14.3)	39 (42.9)
	中等度活動性	627	272 (43.4)	411 (65.6)	597	268 (44.9)	390 (65.3)
	高活動性	539	157 (29.1)	399 (74.0)	830	292 (35.2)	608 (73.3)
			$p < 0.001$		$p < 0.001$		
生物学的製剤 使用経験	無	588	288 (49.0)	486 (82.7)	717	341 (47.6)	574 (80.1)
	有	740	167 (22.6)	387 (52.3)	903	234 (25.9)	485 (53.7)
			$p < 0.001$		$p < 0.001$		
生物学的製剤 使用数	1 剤	391		59.3	485		59.0
	2 剤	165		46.1	207		47.3
	3 剤	102		49.0	116		54.3
	4 剤	44		34.1	50		42.0
	5 剤	30		40.0	36		36.1
	6 剤以上	8		25.0	9		44.4
MTX 併用	無	380	95 (25.0)	205 (53.9)	459	122 (26.6)	245 (53.4)
	有	948	360 (38.0)	668 (70.5)	1161	453 (39.0)	814 (70.1)
			$p < 0.001$		$p < 0.001$		
MTX 平均用量 (mg/週)	0 超～4 以下	111	27 (24.3)	61 (55.0)	137	40 (29.2)	80 (58.4)
	4 超～8 以下	373	135 (36.2)	267 (71.6)	463	188 (40.6)	325 (70.2)
	8 超～12 以下	334	143 (42.8)	243 (72.8)	418	170 (40.7)	306 (73.2)
	12 超～16 以下	125	52 (41.6)	94 (75.2)	138	53 (38.4)	100 (72.5)
	16 超	5	3 (60.0)	3 (60.0)	5	2 (40.0)	3 (60.0)
肝機能障害	無	1243	427 (34.4)	825 (66.4)	1516	540 (35.6)	1004 (66.2)
	有	84	27 (32.1)	47 (56.0)	103	34 (33.0)	54 (52.4)
			$p = 0.052$		$p = 0.004$		
	軽度障害	76	26 (34.2)	42 (55.3)	94	33 (35.1)	50 (53.2)
	中等度障害	8	1 (12.5)	5 (62.5)	9	1 (11.1)	4 (44.4)
	高度障害	0	0 (-)	0 (-)	0	0 (-)	0 (-)

[#]: DAS28-ESR に基づく有効性評価の場合は DAS28-ESR による疾患活動性, DAS28-CRP に基づく有効性評価の場合は DAS28-CRP による疾患活動性分類を用いた.

p 値は EULAR 各サブグループ間の Moderate response 以上の改善率の差について χ^2 乗検定もしくは Cochran-Armitage 傾向検定を用いて算出した.

表 5 生物学的製剤使用歴が 1 剤の場合の薬剤別, MTX 併用の有無別のセルトリズマブペゴルの有効性

	DAS28-ESR による EULAR 改善基準に基づく改善			DAS28-CRP による EULAR 改善基準に基づく改善		
	例数	Good response 例数 (%)	Moderate response 以上 例数 (%)	例数	Good response 例数 (%)	Moderate response 以上 例数 (%)
MTX 併用無						
エタネルセプト	55	13 (23.6)	24 (43.6)	70	16 (22.9)	32 (45.7)
インフリキシマブ	15	6 (40.0)	10 (66.7)	17	8 (47.1)	10 (58.8)
アダリムマブ	16	4 (25.0)	11 (68.8)	20	5 (25.0)	14 (70.0)
ゴリムマブ	13	5 (38.5)	7 (53.8)	17	7 (41.2)	9 (52.9)
トシリズマブ	25	1 (4.0)	8 (32.0)	29	5 (17.2)	12 (41.4)
アバタセプト	16	1 (6.3)	7 (43.8)	18	1 (5.6)	7 (38.9)
MTX 併用有						
エタネルセプト	62	19 (30.6)	34 (54.8)	86	24 (27.9)	46 (53.5)
インフリキシマブ	72	30 (41.7)	55 (76.4)	84	40 (47.6)	62 (73.8)
アダリムマブ	55	21 (38.2)	34 (61.8)	64	24 (37.5)	40 (62.5)
ゴリムマブ	28	7 (25.0)	18 (64.3)	34	10 (29.4)	23 (67.6)
トシリズマブ	19	6 (31.6)	14 (73.7)	24	10 (41.7)	16 (66.7)
アバタセプト	13	4 (30.8)	8 (61.5)	20	6 (30.0)	13 (65.0)

生物学的製剤使用歴が 1 剤の患者において、製剤の種類および MTX 併用の有無別に有効性を検討した(表 5)。先行する薬剤が抗 TNF 抗体製剤(インフリキシマブ、アダリムマブまたはゴリムマブ)の場合、2 剤目として選択された CZP の有効率は MTX 併用の有無にかかわらず比較的高かった。一方、先行する薬剤がエタネルセプトであった場合は、抗 TNF 抗体製剤使用例に比べて有効率が若干低かった。トシリズマブおよびアバタセプト使用例の場合は、CZP を MTX 併用で使用した場合の有効性は先行する薬剤が抗 TNF 抗体製剤の場合と同程度であったが、MTX と非併用で使用された場合の有効率は低かった。

考 察

RA に対する抗 TNF 製剤の日本人における有効性および安全性については、すでに種々の臨床試験および市販後の調査により確立しており、その結果がガイドライン等にも反映されている。一方、最も新しく承認された抗 TNF 製剤である CZP の日本人 RA 患者に対する有効性及び安全性については、MTX で効果不十分な患者に対する MTX 併用投与試験(J-RAPID 試験)¹⁾ および MTX を何らかの理由で投与できない患者に対する MTX 非併用試験(HIKARI 試験)²⁾ により検証されている。また、長期投与による有効性および安全性についても、それぞれの長期投与試験の成績が報告されている^{6,7)}。

さらに、MTX 未投与の予後不良因子を有する早期 RA 患者に対する MTX 併用投与の有効性が示されている(C-OPERA 試験)³⁾ が、使用実態下での安全性と有用性については明らかにされていない。CZP については現在も製造販売後調査が継続中であるが、より適切な使用に寄与することを目的に、今回中間解析を行った。

今回の中間解析の対象となった患者は、主として中等度疾患活動性または高疾患活動性であった。罹病期間は平均 9.5 年、主に長期経過例に投与されており、CZP 投与前に他の生物学的製剤の使用歴がある患者が約 60%と比較的高く、また MTX は約 70%の患者で併用されていたことから、CZP は主として長期経過例で他の生物学的製剤使用歴のある患者に MTX と併用で使用されていることがうかがわれる。合併症は半数以上の患者で報告されているものの、中等度以上の肝機能障害や腎機能障害を合併している患者に投与された事例は少数であった。

今回の中間解析では、「感染症および寄生虫症」が最も多い有害事象であった。主な重篤な有害事象は、肺炎、帯状疱疹、間質性肺疾患であった。結核は 4 例に 5 件、間質性肺炎は 23 例 24 件、悪性腫瘍は 17 例に 18 件報告された。これらの有害事象は、抗 TNF 製剤投与に伴い発現するリスクのある有害事象として知られているものであり、CZP 投与開始時および投与中には注意が必要である。一方、これまでに報告されている国内外の RA 患者を対象と

した臨床試験で報告されている有害事象と比較して、今回得られた安全性プロフィールは同様のものであり、現時点では安全性上の新たな懸念は認められなかった。

我が国における、生物学的製剤の RA 患者に対する実臨床下での安全性および有用性については、これまでにインフリキシマブ、エタネルセプトおよびアダリムマブの製造販売後調査の結果が報告されている。6 か月/24 週の暴露期間における副作用および重篤な副作用の発現率はそれぞれインフリキシマブで 28.0% および 6.2%⁸⁾、エタネルセプトで 30.6% および 5.7%⁹⁾、アダリムマブで 24.0% および 4.5% であった¹⁰⁾。調査時期や患者背景が異なることから、発現率を直接比較することはできないが、今回得られた CZP 投与患者における重篤な副作用（重篤かつ関連有の有害事象）の発現率が 5.2% であったことから、いずれの薬剤においても実臨床における安全性に大きな差はないのではないかと考えられる。

CZP 投与後、EULAR 改善基準に基づく中等度以上の改善がおおよそ 2/3 の患者で認められた。投与開始時には、おおよそ 90% の患者が中等度または高疾患活動性であったのに対して、最終観察時においては 40% 以上の患者が低疾患活動性以下であった。疾患活動性の低下は 12 週時点で明らかに認められ、24 週でさらに低下していた。各種因子によるサブグループ解析を実施したところ、ごく一部の患者層を除いて、いずれのサブグループにおいても 50% 以上の EULAR 改善率が認められた。投与開始時の疾患活動性が寛解もしくは低疾患活動性の場合には、EULAR 改善率が著明に低かったが、投与前の DAS28 値が低く、さらに 0.6 以上の改善は認められなかったためと考えられる。高度腎機能障害および中等度肝機能障害を合併している患者においても改善率が低かったが、症例数が少ないため、結論づけるのは困難である。そのほかに罹病期間、生物学的製剤使用経験、MTX 併用の有無、機能障害度でのサブグループ解析では DAS28-ESR および DAS28-CRP の両指標において有効性に差が認められた。アダリムマブにおいても、治療開始前の DASD28 (ESR)、生物学的製剤使用経験、MTX 併用の有無及び用量、機能障害度、年齢などにより有効性が影響されることが示されており¹⁰⁾、類似した成績であった。なお、併用する MTX の用量別の解析では、1 週間当たりの投与量が 4 mg 以下の場合には 4 mg 超に比べて有効率が低く MTX 併用が無い場合と同程

度の有効性であったが、4 mg を超えて併用されている場合は用量間で有効性に差は見られなかった。

MTX 併用と生物学的製剤の使用経験がそれぞれ CZP の有効性に大きな影響を及ぼしているが、この両者は交絡している可能性がある。そこで、CZP の前に 1 剤のみ生物学的製剤が使用された患者において、生物学的製剤毎に MTX 併用の有無により CZP の有効性を評価した。その結果、先行して使用された薬剤により CZP の有効性および MTX 併用の有無のパターンに違いが認められた。抗 TNF 抗体製剤の後に CZP が使用された場合は、CZP は MTX と併用されている例が多かった。また、MTX が併用されている方が CZP の有効性が若干高い傾向にあるものの、MTX 併用、非併用のいずれにおいてもほぼ同程度の有効率であった。一方、エタネルセプトの後に CZP が使用された患者では、抗 TNF 抗体製剤を使用していた患者にくらべて MTX 非併用で使用されている患者の割合が高かった。また、MTX 併用、非併用のいずれにおいても抗 TNF 抗体製剤の後に使用した場合と比べると有効性は低かった。TNF 阻害以外の作用機序の薬剤使用患者では、CZP は MTX 非併用で使用されている例が多かった。これらの患者においては、MTX 非併用で CZP を使用した場合有効性が低かったのに対して、MTX 併用で CZP を使用した場合においては有効性が高い傾向にあった（表 5）。

今回実施したサブグループ解析は、患者背景に偏りが生じている可能性を否定できない。また、一部のサブグループでは例数が少ないため、解釈が困難な場合もある。CZP の有効性に及ぼす各種因子の影響については、今後さらに検討が必要である。

以上、本中間解析においては、CZP の安全性プロフィールはこれまでの臨床試験等での報告と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。有効性においては、種々の背景を持つ患者層において広く有効性を発揮することが示されたが、罹病期間、MTX 併用の有無および用量、および生物学的製剤の使用経験により影響を受ける可能性があることが明らかとなった。

謝 辞

本調査にご協力いただいたご施設、先生方に感謝いたします。

本調査はユーシービージャパン株式会社及びアステラス製薬株式会社により製造販売後調査として行

われており、調査及び論文に要する経費はすべて両社により支払われています。

文 献

- 1) Yamamoto, K., et al.: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* **24**: 715–724, 2014.
- 2) Yamamoto, K., et al.: Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* **24**: 552–560, 2014.
- 3) Atsumi, T., et al.: The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* **75**: 75–83, 2016.
- 4) How to calculate the DAS28, [Online]. Available: <http://www.das-score.nl/das28/en/difference-between-the-das-and-das28/how-to-measure-the-das28/how-to-calculate-the-das28.html>. [Accessed 27 Feb 2017].
- 5) Inoue, E., et al.: Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* **66**: 407–409, 2007.
- 6) Tanaka, Y., et al.: Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod Rheumatol.* **24**: 734–743, 2014.
- 7) Tanaka, Y., et al.: Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. *Mod Rheumatol.* **25**: 725–733, 2014.
- 8) Takeuchi, T., et al.: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **67**: 189–194, 2008.
- 9) Koike, T., et al.: Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* **36**: 898–906, 2009.
- 10) Koike, T., et al.: Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance report of 7740 patients. *Mod Rheumatol.* **24**: 390–398, 2014.