

主論文の要約

**Longterm Retention Rate and Risk Factor for Discontinuation Due to
Insufficient Efficacy and Adverse Events in Japanese Patients with
Rheumatoid Arthritis Receiving Etanercept Therapy**

日本人リウマチ患者におけるエタネルセプトの効果不十分および
有害事象からみた長期継続率と中止の危険因子

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 リウマチ学分野

(指導：西田 佳弘 准教授)

松原 浩之

【緒言】

生物学的製剤は関節リウマチ(RA)の治療において重要な役割を果たしている。日本ではインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ゴリムマブの製剤が認可されている。RA患者は効果不十分、有害事象や経済的な理由などのために生物学的製剤の使用の中止を余儀なくされることがあり、薬剤の継続率と薬剤中止に関する危険因子を調査することはその薬剤を評価する上で重要である。実臨床の場では高齢RA患者に生物学的製剤を使用する場面もしばしば見られるが、高齢者では若年者に比較して感染症のリスクが高く、年齢は危険因子の1つと考えられる。エタネルセプトは可溶性ヒトTNF α 受容体蛋白であり、メトトレキサート(MTX)と併用することでより効果を発揮する。海外においては長期の有効性、安全性について報告がなされているが、日本国内における長期の継続率についての報告はみられていない。本研究では多施設データベースを用いて日本人RA患者におけるエタネルセプトの3年間の継続率と効果不十分による中止と有害事象中止に関する危険因子について調査を行った。

【対象及び方法】

生物学的製剤の多施設データベースである TBCR(Tsurumi Biologics Communication Registry)に登録された 2072 名の患者のうち、エタネルセプトを 1 剤目として使用し、3 年間経過観察が可能であった 588 名を研究の対象とした。Baseline における年齢、性別、罹病期間、Steinbrocker の stage、class、疾患活動性を表す DAS28-CRP、併用薬としての MTX、プレドニゾロン(PSL)の使用の有無、エタネルセプトの中止理由(効果不十分による中止、有害事象による中止、その他の理由)について記録がなされた。まず開始時年齢で患者を 3 群(52 歳以下、53~64 歳、65 歳以上)に分け、Kaplan-Meier 法を用いてそれぞれの継続率を log-rank 検定を用いて比較検討した。次に Cox proportional hazard regression model を用いた多変量解析を行い、baseline の characteristic から効果不十分(Insufficient Efficacy:IE)中止、有害事象(Adverse Events:AE)中止に関する危険因子を解析した。その結果をもとに患者を開始時年齢と MTX の併用の有無で 4 群に分け、IE と AE について 4 群の継続率を算出し、群間の比較を行った。

【結果】

3 年間で 588 名のうち 323 名が投与を継続した。全体の継続率は 3 年間で 67%であった。IE のために 85 名、AE のために 85 名がそれぞれ投与を中止した。24 名がその他の理由により投与を中止した。開始時年齢で分けた 3 群の Baseline における characteristic を示す (Table 1)。52 歳以下の群では罹病期間が短く、関節破壊の進行や身体機能低下の少ない例が多くみられた。MTX の併用率も 52 歳以下で高かったが用量については群間で差が見られなかった。3 群の Kaplan-Meier 曲線を示す (Figure 1)。65 歳以上の群は他の 2 群と比較して継続率が低かった ($p<0.001$, log rank test)。52 歳以下と 53~64 歳の群間に差はみられなかった。多変量解析では IE に関する因子と

して MTX の非併用が相関が高かった[hazard ratio (HR)= 2.226, 95% confidence interval (CI) 1.363-3.634] (Table 2A)。AE に関連する因子としては高齢と MTX の非併用が相関が有意であった[HR=1.040, 1.746, 95% CI 1.020-1.060, 1.103-2.763] (Table 2B)。多変量解析の結果をもとに分けた 4 群の baseline における characteristic を示す (Table 3)。性別、Steinbrocker の stage、class、PSL の併用率に群間差が見られた。MTX の用量は 65 歳未満と 65 歳以上で差はみられなかった。4 群の Kaplan-Meier 曲線を示す (Figure 2A)。≥65 歳/MTX(-)群の継続率は最も低かった(p<0.001, log rank test)。IE による中止率は<65 歳/MTX(-)群, ≥65 歳/MTX(-)群に比較して<65 歳 MTX(+)群で低かった(p=0.006, p<0.001, log rank test) が≥65 歳/MTX(+)群とは差は見られなかった(p=0.680, log rank test) (Figure 2B)。AE による中止率は≥65 歳/MTX(-)群で高く、<65 歳 MTX(+)群で低かった(p<0.001, log rank test)。≥65 歳/MTX(+)群と<65 歳/MTX(-)群では差は見られなかった(Figure 2C)。中止に至った有害事象を示す。MTX(-)群では年齢に関係なく感染症が最も多く、MTX(+)群に比較して多い傾向にあった(Table 4)。

【考察】

本研究では年齢によるエタネルセプトの継続率の比較を行い、65 歳以上の RA 患者では他の年代と比較して有意に継続率が低く、MTX の併用率が少なかった。全体の継続率は 2 年で 72%、3 年で 67%と海外での報告と同等の結果であった。継続率の低い理由として考えられるのは MTX 非併用の高齢者では有害事象による中止率が高いことがあげられる。しかし、MTX 併用の高齢患者では比較的有害事象中止が少なく、この結果は年齢に加えて MTX の併用が有害事象の減少に関連していることを示唆している。生物学的製剤使用中の高齢者では感染症のリスクが高いという報告は海外でも多くされている。また日本の市販後調査においては MTX 非併用の患者では重篤な感染症のリスクが高かったと報告されている。MTX 非併用の高齢患者に有害事象による中止率が高い理由の 1 つとして、これらの患者では合併症を持っていることが多く、薬剤に対する忍容性が低く有害事象を引き起こしやすいのではないかとということが考えられる。MTX 非併用の患者に効果不十分による中止率が高いのはこれまでもいくつかの報告があり、MTX 自体が有効な抗リウマチ薬であり、エタネルセプトに併用することでより効果を発揮するものと考えられた。高齢者の継続率が低いのは有害事象による中止が多いことに加えて MTX 非併用の割合が高いため効果も不十分になりやすいものと考えられた。

【結論】

多施設データベースである TBCR のデータを用いてエタネルセプトの継続率を年齢別で比較検討した。効果不十分による中止のリスクは MTX 非併用の患者で高く、有害事象による中止のリスクは高齢で MTX 非併用の患者で高かった。