



Title	Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis
Author(s)	Hishitani, Y
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/26318
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	菱谷 好洋
論文題名 Title	Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis (関節リウマチの治療におけるトシリズマブと抗TNF製剤の継続性)

論文内容の要旨 (Abstract of Thesis)

〔目的 (Purpose)〕

生物学的製剤の登場は関節リウマチの治療に大きな変革をもたらした。と言われているが、現在、生物学的製剤に関する議論に使われるデータは臨床治験に基づくものが大部分である。実際に臨床の現場でどのように生物学的製剤が用いられているのか、特にトシリズマブに関してはまだ限られた報告しかない。そこで免疫アレルギー内科と整形外科は共同でレジストリ研究 (Osaka Biologics for Rheumatic Diseases registry (Osaka BiRD registry)) を立ち上げ、実臨床における生物学的製剤の使用に関して、世界へ発信する事とした。

〔方法 (Methods)〕

1999年9月 (トシリズマブ臨床治験開始時) から2012年4月までに大阪大学医学部附属病院免疫アレルギー内科と整形外科で生物学的製剤を投与した患者全員を医療情報部の協力を得てデータベース化し、登録した (Osaka BiRD registry)。そのOsaka BiRD registryの中から、トシリズマブ (TCZ)、インフリキシマブ (IFX)、エタネルセプト (ETN)、およびアダリムマブ (ADA) を投与された関節リウマチの患者を対象とした。さらに診療録に基づいて、投与された生物学的製剤の種類、投与期間、中止理由 (中止されている場合)、性別、合併症 (糖尿病、高血圧、間質性肺炎) の有無、生物学的製剤開始時の年齢、罹病機関、疾患活動性、併用薬 (ステロイド、メソトレキサート) の量を収集した。得られたデータをもとに、各生物学的製剤の継続率の違いの有無 (単変量解析 (Log-rank検定) および多変量解析 (Cox比例ハザードモデル)) を検討した。なおこの後方視的コホート研究は大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て行われた。

〔成績 (Results)〕

計401人の関節リウマチ患者が対象となった。TCZ、IFX、ETN、およびADAはそれぞれ97人、103人、143人、そして58人の患者へ投与されていた。製剤毎の患者背景には差を認めた。TCZ、IFX、ETN、そしてADAの投与期間の中央値 (範囲) はそれぞれ、2.5年 (0.1-12.6)、1.9年 (0.0-7.7)、2.9年 (0.0-11.3)、そして1.3年 (0.0-3.4) であった。抗TNF製剤の3つは主に効果不十分のために中止されていたが、TCZは感染症等の有害事象による中止が最も多かった。製剤毎の総合的な継続率に関して Kaplan-Meier 曲線を描くと4つの製剤は2群に分かれ、単変量解析でTCZとETNの継続率はIFXとADAの継続性よりも有意に高かった ($p < 0.0001$)。次に中止理由別に多変量解析を行った (Table 3)。結果、効果不十分を理由に中止されるriskは抗TNFの3剤はどれもTCZより有意に高かった。有害事象全てまたは感染症により中止されるriskは、4つの製剤間で有意差を認めなかった。過敏反応により中止に至るriskはIFXが他の3剤より有意に高かった。寛解で中止できる確率は4つの製剤間で有意差を認めなかった。

〔総括 (Conclusion)〕

Osaka BiRD registryでは、TCZとETNはADAやIFXよりも高い継続性を認めた

Table 3. Hazard ratio (HRs) of discontinuation of the four drugs due to specific causes.

	Tocilizumab (reference)	Infliximab		Etanercept		Adalimumab	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
All unfavourable causes	1 (ref.)	3.23 (1.81-5.94)	< 0.0001	1.53 (0.88-2.71)	0.1304	2.82 (1.41-5.57)	0.0035
Lack or loss of efficacy	1 (ref.)	8.80 (3.33-28.1)	< 0.0001	3.45 (1.34-10.6)	0.0088	10.5 (3.60-35.6)	< 0.0001
All adverse events	1 (ref.)	1.61 (0.73-3.55)	0.2360	0.96 (0.47-1.96)	0.9084	0.93 (0.32-2.43)	0.8921
Serious infection	1 (ref.)	0.96 (0.31-2.88)	0.9375	0.74 (0.25-2.16)	0.5696	0.83 (0.18-3.06)	0.7901
Hypersensitivity	1 (ref.)	23.1 (2.73-548)	0.0022	1.79 (0.22-37.4)	0.6079	2.96 (0.11-83.3)	0.4735
Remission	1 (ref.)	3.00 (0.63-21.8)	0.1734	1.34 (0.26-9.99)	0.7351	3.05 (0.47-24.4)	0.2337

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		菱谷 好洋	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	熊 御 淳
	副 査	大阪大学教授	竹 田 潔
	副 査	大阪大学教授	石 井 優

論文審査の結果の要旨

関節リウマチの治療は、生物学的製剤（Biologics）の登場によりパラダイムシフトが起きた。しかしBiologicsの長期的な有用性を実臨床で裏付ける報告は、特にトシリズマブに関しては限られている。そこで本研究ではトシリズマブと抗TNF3剤のDrug Retentionと中止理由の比較検討を行った。Drug Retentionは、長期に継続を要する薬剤に関して、有効性と安全性の両者を実臨床で総合的に評価するためによく用いられている指標であるが、トシリズマブのDrug Retentionはエタネルセプトを除く他の抗TNF剤よりも優れていることを示した。又、有害事象の発生率においてトシリズマブと抗TNF3剤には有意な差がない事が明らかとなった。よって本研究は学位の授与に値すると考えられる。