

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚アレルギーフロンティア (2010.07) 8巻2号:124~127.

根拠に基づく皮膚疾患診療 乾癬治療からみたバイオロジックスのエビデ  
ンス

飯塚 一

リード

2010年1月、本邦においても、乾癬に対する生物学的製剤（アダリムマブとインフリキシマブ）が認可された。この2剤は、わが国でも、EBMにもとづいたランダム化検証試験により、驚異的なレベルで、有効性を発揮した薬剤である。本稿では、乾癬を例にEBMの考え方からみた検証の概念、解釈にあたっての注意点について述べる。ランダム化の意味するもの、未解明の交絡因子、メタアナリシスの限界、層別化、副作用解析など、EBMにおいても、その解釈上、留意すべき問題点は多い。

はじめに

2010年1月20日、本邦においても、乾癬に対する生物学的製剤（アダリムマブとインフリキシマブ）が認可された。アダリムマブは、皮下注で用いられ、尋常性乾癬と関節症性乾癬に、インフリキシマブは、点滴静注で用いられ、尋常性乾癬、関節症性乾癬のほか、膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症にも適応可能である。生物学的製剤は、本邦における治験でも、その優れた臨床効果が明らかにされており、乾癬に悩む患者にとって大きな福音と考えられる。一方で、これら2剤は、決して安価な薬剤ではなく、その有効性、安全性についての情報は、ある意味で極めて重要である。本稿では、乾癬における生物学的製剤の治療効果と安全性のエビデンスについて述べる。なお、本稿は、基本的に欧米のデータに基づくものであり、本邦の治験データについては、別途、参照していただきたい<sup>1,2)</sup>。また個々のデータというよりEBMの考え方からみた包括的考察であることを最初にお断りしておく。

EBMの考え方

アダリムマブもインフリキシマブも、諸外国では、すでに臨床応用されている薬剤である。認可にあたり、米国FDAでは、原則として、**phase III**に相当する独立した大規模ランダム化比較試験2つ（以上）で有効性が検証されたものを認可している。いいかえると、この2剤は、各々、この基準に基づいて検証された薬剤であり、基礎となる論文が公表されている<sup>3-9)</sup>。近年、この手の検証プロジェクトにはニックネームがつけられることが多く、インフリキシマブについてはSPIRIT, EXPRESS(I), EXPRESS II、アダリムマブについてはREVEAL, CHAMPION等とよばれる(表1)。

論文をみると、直ちにわかるように、これらは全て、EBMに基づいた**randomized, double blind, placebo-controlled study**である。ここで**double-blind**と**placebo-controlled**は、以前から、われわれ医師にとっても、なじみの概念であるが、**randomized**の本質的意味が、往々にして誤解されているようなので、若干、解説を加える。

## Randomized Study

臨床研究などで、たとえば群間比較する際に、結果に影響を与えかねない因子を、交絡因子 **confounding factor** とよぶ。たとえば、比較すべき2群間で、初めから年齢や性別に大きな違いがあれば、結果は当然、影響を受けることが予想される。そこで、過去の臨床研究では、治療群、非治療群間で、たとえば、年齢、性別をそろえたり、疾患の程度、罹病期間をそろえたりして比較をおこなっていた。この操作は、一見、論理的にみえるが、実はそうではない。年齢、性別も、皮疹の程度、罹病期間も、これらのパラメーターは、われわれにも、現時点で予測可能な交絡因子なのだが、問題は、医学の進歩がまだ不完全なことにより、われわれには予想もつかない数多くの交絡因子が、ありえるということなのである。たとえば、喫煙歴、肥満の程度、当該疾患の過去の治療歴など、交絡因子になりうる可能性を持つ因子は無数にある。しかし、ここまで踏み込んで、2群を人為的に割り付けることは、事実上、不可能である。注1。

そこで、これらの点を踏まえ、どのように対処するかというと、治験にあたり、とりあえず、なにも考えずに無作為に割り付けてしまい（ランダム化）、割り付けた後で、今度は、われわれにも予測可能な因子について、治療群、非治療群の2群間に有意差がないことを1つずつ検証していくのである。そうすることにより、われわれが現時点では予測できない交絡因子についても、おそらく差はないであろうと推定するのが **randomized** の本質的な意義である。したがって、このレベルで、想定内の因子に有意差がついてしまえば、当然、結論の保証もできなくなる。それに対処する最も有効な方法は、可能な限り症例数を増やすことであり、通常、多施設共同研究で例数の蓄積を図ることになる。

## メタアナリシスの問題点

エビデンスレベル上、通常、最高位に位置する分析としてメタアナリシスがある（表2）。これは、公表されているランダム化比較試験の結果を集積し、結果的に多数例の解析により、有意差の有無を検定しようとする考え方で、当然のことながら、どのような報告を選択したかにより、結果が左右される。通常、一定の基準に基づき全て抽出するのだが（従って、システマティック・レビュー/メタアナリシスと称される）、問題は、有意差がつかなかった治験結果は、往々にして論文にされていない可能性があるということ（これを **publication bias** という。）ここに大きな問題が生じる。つまりメタアナリシスは、**publication bias** による陰性結果の棄却により、偽陽性の評価が出やすいのである。メタアナリシスで有意差がつかない結果が、大規模 **phase III** 臨床試験で検証できないことが起こるのは、このためである。いいかえると、メタアナリシスの結果が、良質な大規模ランダム化比較試験により否定されてしまうことは大いにありえる。

以上の結果、有効性の検証として、2つ（以上）の独立したランダム化比較試験が必要という考え方が生まれた。その観点からすると、アダリムマブもインフリキシマブも、乾癬

において、その有効性は驚異的に高いレベルで検証されており 3-9)、わが国の多施設治験研究でも、その効果は、十分に保証されているといつてよい 1,2)。

#### 副作用の検証

アダリムマブもインフリキシマブも、抗 TNF- $\alpha$  製剤であり、炎症を抑えるという本来的な薬理作用の結果、感染症の誘発が危惧される。炎症反応は、感染症に対する生体の、ある意味で最も根源的な防御機構だからである。特に欧米と比べ、いわゆる先進国中とびぬけて結核が多いわが国では、十分な注意を払い対処することが求められる。これについては、日本皮膚科学会のガイドラインを参照していただきたい 10)。医療者として大いに考えさせられるのは、先行して承認されたインフリキシマブによる関節リウマチ 5 0 0 0 例の全例調査で、結核の大部分が、登録の最初の 2 0 0 0 例に発症し、以後、著減しているということ 11)、認可後、薬剤が広く使用されていく初期段階での、結核に対する医師側の認識、注意不足という反省点が示唆される。結核に限らず、Pneumocystis 肺炎、その他、感染症一般について、このような注意は必要で、これが乾癬に対する生物学的製剤の使用にあたって、当面、全例追跡調査が必要であること、また施設基準に基づき、日本皮膚科学会から認定された施設でのみ、生物学的製剤の使用が許可されていることの最大の要因となっている。

なお、乾癬ではないが、近年、大きな話題となったのが、発癌との関連である。2006 年 Bongartz らは、メタアナリシス解析により、関節リウマチに抗 TNF- $\alpha$  製剤 (具体的にはアダリムマブとインフリキシマブ) の使用者に悪性腫瘍が多いと報告し(メタアナリシスなので、結果はオッズ比として表現され、Odds Ratio = 3.3 [95%CI 1.2-9.1]と記載されている。)、大きな注目を集めた 12)。ただし、これは観察期間が治験期間中に限定され、結果的に短期間の解析で(最長 1 年)、他の検証では必ずしも確認できず、現在は、乾癬も含め否定的な報告が多い 13-15)。注目すべきは、Bongartz が採用した報告の、どれ 1 つをとっても、個々の報告では有意差がついたものではなく、メタアナリシスで初めて有意差がついているということで、これもメタアナリシスの安易な援用は、場合によっては誤解をもたらす要因になりかねないとする主張の証左といえよう。

注 1. 交絡因子は、治験の集計にあたり、層別化の形で明らかにされることもある。たとえば、非小細胞肺癌におけるゲフィチニブ (イレッサ) の例がある 16)。本剤は、世界に先駆け日本で初めて認可された薬剤である。ところが、日本を含まない 2 8 カ国の肺癌を対象とした ISEL 試験の結果、ゲフィチニブはプラセボと比較して有意な生存期間の延長を証明できず、米国 FDA は認可を撤回した。しかし、層別化解析では、東洋人、非喫煙者では有意差がついている。この場合、人種、喫煙歴が交絡因子となり、日本では認可は取り消されていない。これは究極的には、個人、個人の差異に基づくテーラーメイド医療との整合性の問題にもつながっていく考え方である。

文献

- 1) Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, et al. *J Dermatol* 37: 1-12, 2010
- 2) Torii S, et al. (投稿中)
- 3) Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. *J Am Acad Dermatol* 51: 534-542, 2004
- 4) Reich K, Nestle FO, Rapp K, et al. *Lancet* 366: 1367-1374, 2005
- 5) Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. *J Am Acad Dermatol* 56(31)e1-15, 2007
- 6) Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. *J Am Acad Dermatol*. 58: 106-115, 2007
- 7) Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. *Br J Dermatol* 158:558-566, 2008
- 8) Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. *Arthritis Rheum* 52:3279-3289, 2005
- 9) Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. *Arth Rheum* 52 : 2951, 2005
- 10) 大槻マミ太郎、照井 正、小澤 明ほか：日皮会誌 120 : 163-171, 2010
- 11) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. *Ann Rheum Dis* 67 : 189-194, 2008
- 12) Bongartz T、 Sutton AJ, Sweeting MJ. et al. *JAMA* 295: 2275-2285, 2006
- 13) Askling J, Forged CM, Brandt L, et al. *Ann Rheum Dis* 64 : 1421-26, 2005
- 14) Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC: *Ann Rheum Dis* 68: 1136-45, 2009
- 15) Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC et al. *Ann Rheum Dis* 68 : 1863-9, 2009
- 16) Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. *Lancet* 366: 1527-37, 2005
- 17) 斎田俊明、真鍋 求、竹之内辰也ほか：日皮会誌 117 : 1855-1925,2007

表 1. 欧米における乾癬に対する代表的な治験名

略称	正式名	文献
Infliximab 関連		
SPIRIT :	<u>S</u> tudy of <u>P</u> сориас with <u>I</u> nfliximab ( <u>R</u> emicade) <u>I</u> nduction <u>T</u> herapy	3
EXPRESS:	<u>E</u> uropean infli <u>X</u> imab for <u>P</u> сориас ( <u>R</u> emicade) <u>E</u> fficacy and <u>S</u> afety <u>S</u> tudy	4
EXPRESS II :	<u>E</u> valuation of infli <u>X</u> imab for <u>P</u> сориас in a <u>R</u> emicade <u>E</u> fficacy and <u>S</u> afety <u>S</u> tudy	5
IMPACT :	<u>I</u> nfliximab <u>M</u> ultinational <u>P</u> сорiatric <u>A</u> rthritis <u>C</u> ontrolled <u>T</u> rial	9
Adalimumab 関連		
REVEAL :	<u>R</u> andomized controlled <u>E</u> valuation of adalimumab <u>E</u> very other week dosing in moderate to severe psoriasis tri <u>A</u> L	6
CHAMPION :	<u>C</u> omparative study of <u>H</u> umir <u>A</u> vs. <u>M</u> ethotrexate vs. <u>P</u> lacebo <u>I</u> n ps <u>O</u> riasis patie <u>N</u> ts	7
ADEPT :	<u>A</u> Dalimumab <u>E</u> ffectiveness in <u>P</u> сорiatric arthritis <u>T</u> rial	8

詳細は省略するが、全ての臨床研究で、乾癬ないし関節症性乾癬における極めて優れた臨床効果が示されている。見てわかるとおり、ここには、治験の略称についての命名上の統一性は全くない。なお、厳密には SPIRIT は phase II 試験に相当する。臨床治験において、phase I は安全性の検討、phase II は有効性の検討、phase III は多数例における検証を意味し、従って、phase III の結果が最も重要な指標となるが、治験デザインが優れ、ある程度以上の症例数があれば、phase II でも phase III なみに評価されうる。

表 2

エビデンスのレベル分類

- I : システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II : 1つ以上のランダム化比較試験
- III : 非ランダム化比較試験
- IV : 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究)
- V : 記述研究 (症例報告や症例集積研究)
- VI : 専門委員会や専門家個人の意見\*

\* 基礎実験によるデータおよびそれから導かれる理論はこのレベルとする。

日本皮膚科学会編「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」で採用された基準<sup>17)</sup>。その後、日本皮膚科学会から公表された各種ガイドラインは、これに準拠している。本基準におけるエビデンスレベル I が、II より必ずしも優れているわけではないということは、本文に記載したとおり。IV の分析疫学的研究で、コホート研究と症例対照研究が同列に扱われているが、前向きコホート研究は、後向き症例対照研究より、上位にランクされる。基礎実験によるデータ、理論は、それに基づいた治験が成功して、はじめて、EBM上、評価されることに注意。

## インフリキシマブ

### 第II相(SPIRIT)試験<sup>21)</sup>

尋常性乾癬患者(局面型皮疹が体表面積の10%以上, かつPASI スコアが12 以上)患者 249 例に対して, 本剤3mg/kg(99 例), 5mg/kg(99 例), またはプラセボ(51 例)を3 回(初回, 2 週後, 6 週後)投与した。その結果, 10週後のPASI スコア75%改善率はプラセボ群の5.9% (3/51 例)に対して, 3mg/kg, 5mg/kg 群において, それぞれ71.7%(71/99 例), 87.9%(87/99 例)であり, いずれも有意差が認められた。

### 第III相(EXPRESS\*)試験<sup>22, 23)</sup>

尋常性乾癬患者(局面型皮疹が体表面積の10%以上, かつPASI スコアが12 以上)患者 378 例に対して, 本剤5mg/kg(301 例), またはプラセボ(77例)を3 回(初回, 2 週後, 6 週後)投与以後, 8 週間隔で46 週まで投与した。またプラセボ群には, 24 週以降は全例に本剤 5mg/kg を投与した。その結果, 10 週後のPASI スコア75%改善率はプラセボ群の2.6% (2/77例)に対して, 5mg/kg 群において80.4%(242/301 例)であり, 5mg/kg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示し, その効果は50 週まで維持することが示された。また, 投与開始前81.8%の患者が爪病変を合併しており, 本剤投与開始後24 週には爪病変を合併する患者の26.2%, 投与50 週後には44.7%で完全に爪病変が消失した。

\* European Infliximab for Psoriasis (Remicade) Efficacy and Safety Study

### 第III相(EXPRESS II\*)試験<sup>24)</sup>

尋常性乾癬患者(局面型皮疹が体表面積の10%以上, かつPASI スコアが12 以上)患者835 例に対して, 本剤3mg/kg(313 例), 5mg/kg(314 例), またはプラセボ(208 例)を3 回(初回, 2 週後, 6 週後)投与以後, 14 週後に3mg/kg 群および5mg/kg 群はそれぞれ8 週間隔投与群とAs-Needed 群(再燃時に投与)の2 群に再度無作為に割り付けた。一方, プラセボ群は, 16 週以降は全例に本剤5mg/kg を16 週, 18 週, 22 週投与以後, 8 週間隔で46 週まで投与した。その結果, 10 週後のPASI スコア75%改善率はプラセボ群の1.9%(4/208 例)に対して, 3mg/kg, 5mg/kg 群において, それぞれ70.3%(220/313 例), 75.5%(237/314 例)であり, いずれも有意差が認められた。また, 14 週以降の維持療法の検討の結果, 5mg/kg の8 週間隔投与群が50 週まで最も高い効果を維持した。

\* Evaluation of Infliximab for Psoriasis in a Remicade Efficacy and Safety Study

## Ustekinumab 関連

### PHOENIX I

### PHOENIX II

Ustekinumab は、本邦未承認。

使わなかった文献



Rich P, et al. J Am Acad Dermatol 58 : 224-231, 2008 爪 infliximab

Wolfe F, Michaud K : Arthritis Rheum 56 : 2886-2895, 2007 ?? 悪性腫瘍発症 review

Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Lancet 373: 633-640, 2009 Ustekinumab

メタアナリシスの結論は、常に「その時点における」という但し書きの、いわば暫定的結論であることに注意。微妙な差は、新しい報告が出るたびに、いつでも 95%有意水準をまたいで行き来する可能性がある。

メタアナリシスは抄録を用いてはいけない。

なぜ ITT intention to treat 解析が重要か？

試験開始時に組み込まれた患者全体を対象として行う解析。途中脱落者によって起こる介入群と対照群の間の背景因子の不均衡を生じさせない。また、現実をより反映するという利点もある。

層別化した瞬間に、交絡因子による偏りが、生じうる可能性に注意。

head to head 試験 正面对決。

2つの治療を割り付けて、優劣を直接、競う。

たとえば、infliximab 対 ustekinumab