

日本の電子カルテ由来データベースを用いた 全身性エリテマトーデスにおけるリツキシマブ およびベリムマブの有効性ならびに 安全性に関する後向き分析

TOPPAN ホールディングス株式会社

松 下 一 鈴 清 崎 若 菜
大 伴 卓 己 松 浦 繁

はじめに

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は、過剰な B 細胞活性化に伴う自己抗体の産生や免疫複合体の沈着、自己反応性 T 細胞を背景とした全身性自己免疫疾患で、発熱、倦怠感などの全身症状や皮膚、腎臓、脳、関節など多様な臓器病変が出現する。10~30 歳代の女性に好発し、日本では 2019 年に約 6 万人の患者がいると報告されている¹⁾。SLE の治療薬として、ヒドロキシクロロキンは全身性の症状の場合は病態等にかかわらず全例で投与が考慮される。臓器病変によって、ステロイドに加えてミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、免疫抑制剤が使用され、治療抵抗性の場合に生物学的製剤などの投与が検討される。ステロイドは炎症や免疫反応を抑制する作用をもち、その使用により生命予後が改善されることが知られている²⁾。一方で、長期間にわたる高用量のステロイドの投与は、SLE 患者における長期的な損傷や病的状態が続くおもな原因ともなることが知られており、ステロイド投与量の減量は、SLE 患者の一般的な

健康状態の改善に臨床的な意義がある²⁾。欧州リウマチ学会のレコメンデーションにおいては、プレドニゾロン換算で 5 mg/日以下で維持することが推奨されており、さらに一定期間安定したら症状のコントロールに必要な必要最低量への減量をめざす³⁾。生物学的製剤は既存治療で効果不十分の場合に使用が推奨され、日本ではリツキシマブ (RTX)、ベリムマブ (BLM)、アニフロルマブといった生物学的製剤の臨床応用が進んでいる⁴⁾。これらの生物学的製剤は疾患活動性の抑制効果だけではなく、ステロイド投与量に対する減量効果も期待されている^{2,5)}。

リアルワールドデータは、さまざまな情報源から日常的に収集された患者の健康状態および/または医療の提供に関するデータであり、情報源として診療報酬明細書 (医科レセプト) データや DPC データ、電子カルテデータ由来の診療録、レジストリデータが広く知られている⁶⁾。臨床開発における選定された患者群とは異なり、実臨床の環境において治療を受けている患者群における医薬品の有効性や安全性の評価、使用実態を把握することが可能である⁷⁾。現在の日本国内におけるデータベース研究に関

Key words : 電子カルテデータ, データベース研究, 全身性エリテマトーデス, ステロイド減量, 有害事象

して、医科レセプト、レジストリ、コホートデータが大部分を占めており、電子カルテデータを活用した研究はほとんどない⁸⁾。電子カルテのデータベースでは、検体検査の名称のみならず結果情報が取得できるため、検体検査結果を患者背景や治療効果として評価できる点や、日単位での処方動向、検査値変動も追跡できる点が大きなメリットと考えられる⁹⁾。そのため、SLE患者におけるステロイドのように毎日服用する薬剤の用量変化を詳細に分析することや、薬剤により生じた有害事象についての検査値を指標とした定量的な分析に適したデータベースと考えられる¹⁰⁾。これまで診療データを匿名処理するうえで、複数の医療機関を受診した同一人物をトレースすることができないという課題があり、データ二次利用の大きな障害となっていた¹¹⁾。この課題に対して、2018年に施行された次世代医療基盤法では、国から認定を受けた認定事業者が医療機関から実名データを受領し、患者の個別同意なし（オプトアウト）に名寄せを行い、匿名加工を行うことが可能となった。これにより、匿名IDでの個人トレースだけではなく、多種のデータベースの連結も可能になった¹¹⁾。次世代医療基盤法下で、電子カルテデータの二次利用が増えつつある¹²⁾。

本研究では、次世代医療基盤法下で収集された2020年4月から2022年6月までの電子カルテデータベースを用いて、SLEの患者におけるRTXおよびBLMによるステロイド減量効果について検討を行った。

I 対象と方法

1 対象

匿名加工された日本の電子カルテのデータベースであるDATuM IDEA[®](DATuM IDEAはTOPPANホールディングス株式会社の登録商標)より、SLEと診断された患者を対象とした。データベースには2023年6月時点で、47の独立行政法人国立病院機構(NHO)に所属する医療機関に由来する電子カルテデータを使用した。医薬品処方および検体検査に関するデータ

の取得期間は2020年4月から2022年6月までの27ヵ月間であり、傷病に関するデータは2020年4月以前の情報も使用した。

以下の1.~5.の手順で解析対象患者を選択した。1. SLE(ICD10コード:M321またはM329,傷病に「疑い」と入力された病名は含まない)と診断された患者。2. 全身用グルココルチコイド(EphMRA ATCコード:H02A1, H02A2またはH02B0,かつ内服または注射用)を処方された患者。3. RTX(一般名:リツキシマブ[遺伝子組換え])またはBLM(一般名:ベリムマブ[遺伝子組換え])を処方された患者。4. ベースライン期間が4週間以上ある、すなわち処方開始日以前に4週間以上の診療データ(診断,医薬品処方,検体検査または入退院)が確認された患者。5. RTXの初回処方の診療科が血液内科であり,かつ処方前にリンパ腫(ICD10コードC81-96)と診断されていた患者は除外(図1a)。

2 調査項目

1) リツキシマブ・ベリムマブの処方期間

RTXおよびBLMの処方期間は、各薬剤の処方開始日から、最終の終了日までで計算した(図1b)。ただし、データベースに終了日の入力なかった場合は、処方日数、投与量または開始日を用いて推定した。

2) グルココルチコイド用量

グルココルチコイド用量は、全身用グルココルチコイド(EphMRA ATCコード:H02A1, H02A2またはH02B0,かつ内服または注射用)の処方用量をプレドニゾロン量に換算した。1日あたりの用量は、処方量を処方日数で割って計算した。1日に複数の処方または注射オーダがある場合、あわせて1日分の用量ではなく複数日分の処方として扱うこととし、各オーダで1日あたりの用量を計算した後、その最大値をその日の用量として算出した。

時系列変化を調べるため、RTXおよびBLMの処方開始前12週間から処方開始日の間(pre)および1ヵ月後(M1)から6ヵ月(M6)まで、4週間ごとに1日あたりのグルココルチコイド

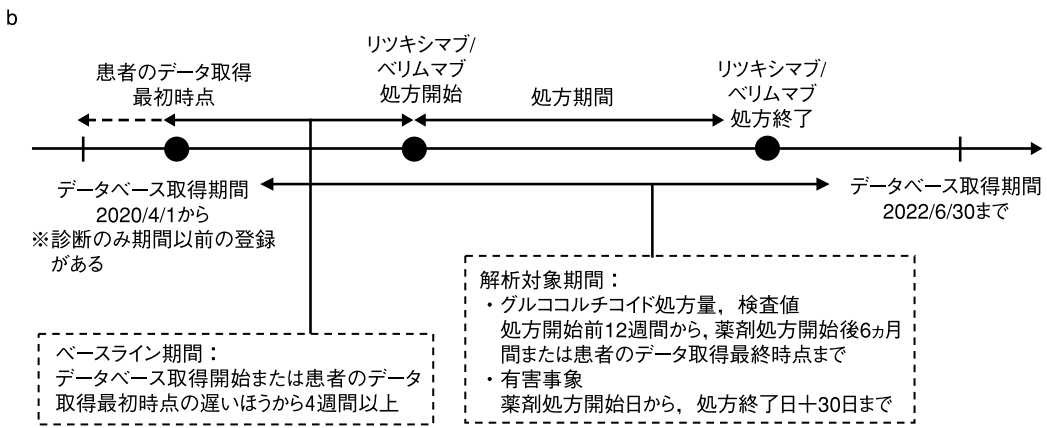
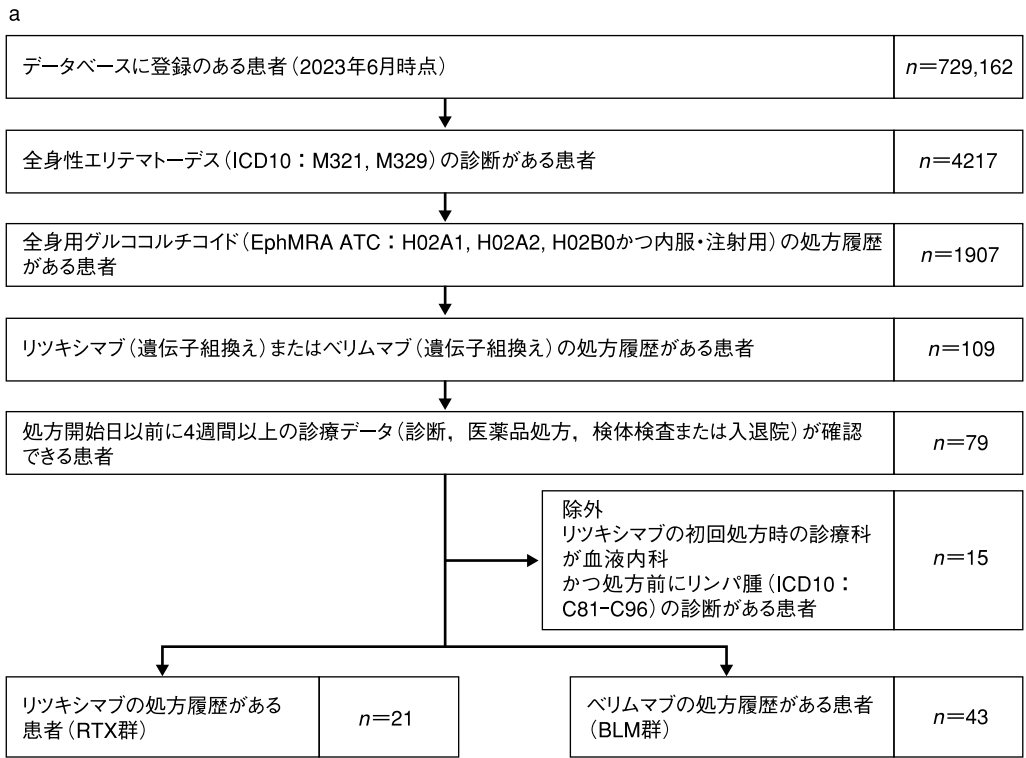


図1 解析対象患者の選択および解析対象期間の模式図
 a : 解析対象患者の選択の流れ
 b : データベース取得期間および解析対象期間の模式図

の用量を算出した。preはその期間内で最終時点の用量, xヵ月後 (Mx) は最初時点の用量を採用した。ただし, 患者の診療データがある期間の限りにおいて, 期間内にグルココルチコイドの処方が1度もない場合は, その期間のグル

ココルチコイドの用量は0とした。解析対象患者のうち, preにグルココルチコイドの処方があった患者 (用量が0ではない患者) を対象にグルココルチコイドの用量を解析した (n=61)。また, 累積投与量は, 各薬剤の処方開始日

から6ヵ月までの1日あたりのグルココルチコイド用量の総和として算出した。

3) 検査値データ

背景情報およびバイオマーカー算出のため検体検査の結果を集計した。検査はJLAC10コードで次のように定義した。白血球数(2A99000001930952), 血小板数(2A050000001930901または2A990000001930955), 血沈(1時間値)(2Z010000001992052), 血沈(2時間値)(2Z010000001992053), 尿蛋白定量および尿蛋白/クレアチニン比(1A015000000127101, 1A015000000127128または1A015000000427101), C3(5B023000002306101または5B023000002306301), C4(5B024000002306101または5B024000002306301), CH50(5B010000002306101, 5B010000002314201または5B010000002327201), IgG(5A010000002306101または5A010000002306301), IgM(5A020000002306101または5A020000002306301), IgA(5A015000002306101または5A015000002306301), CRP(5C070000002306201), 推算GFR-crea (eGFR)(8A065000002391901)を評価した。

同検査項目で単位が複数あるものは統一し、単位が不明で推測できないものは除外した。また、「xx以上/以下/超過/未満」と入力されたものはxxの数値を用いて算出した。

4) 有害事象の発生割合

RTXおよびBLMの処方開始日から終了日後30日間までの期間で、有害事象の発生割合を調べた。有害事象に関する検査はJLAC10コードで次のように定義した。白血球減少(2A990000001930952), 好中球減少(2A160000001930951または2A160000001931051), 血小板数減少(2A050000001930901または2A990000001930955), 貧血(2A990000001930953), リンパ球減少(2A160000001930957または2A160000001931057), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加(3B035000002327201または3B035000002329101), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加(3B045000002327201または3B045000002329101), HbA1c増加(3D046000001920402

または3D046000001927102), LDLコレステロール(LDL-C)増加(3F077000002327101または3F077000002391901), IgG減少(5A010000002306101または5A010000002306301)を評価した。

白血球減少, 好中球減少, 血小板数減少, 貧血, リンパ球減少, AST増加, ALT増加については, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0の定義に従い, Grade 1以上およびGrade 3以上の患者の割合を評価した¹³⁾。ただし, AST, ALTのベースライン値はpre期間内の最終時点の測定値とし, 貧血はヘモグロビンの値のみで判定した。

HbA1c増加, LDL-C増加については, グルココルチコイド毒性指標を参考にした¹⁴⁾。HbA1cについては, 5.7%以上かつベースライン値から10%以上増加した患者の割合を評価した。LDL-Cについては, ベースライン値から10%以上増加した患者の割合を評価した。

IgG減少については, NCCNガイドラインをもとに, 血清中IgG濃度が600mg/dL未満および400mg/dL未満に達した患者の割合を評価した¹⁵⁾。

3 統計解析手法

要約統計量として, 連続変数は平均, 標準偏差または中央値, 四分位範囲で, 名義変数は発生数または割合で記載した。患者背景の連続変数の群間の検定にはWelchの t 検定を用いた。グルココルチコイド用量および検査値の処方前後間の検定には対応のある t 検定を用いた。統計解析にはR(ver.4.2.3)¹⁶⁾を用い, p 値<0.05(両側)で統計学的有意と判定した。

4 倫理

本研究に用いたデータベースは匿名加工医療情報であり, 個人情報に含まれない。同じ属性をもつデータ数が3例未満の場合, 患者数および統計値を非表示とした。次世代医療基盤法に基づき, 一般財団法人日本医師会医療情報管理機構(J-MIMO)における匿名加工医療情報提供審査委員会による審査を受けて承認を取得した(管理番号:2023-2)。

表 1 患者背景

a 性別, 診断時年齢, 診療科, 傷病の期間, 処方期間

		RTX 群 (n=21)		BLM 群 (n=43)	
性別, n (%)	女性	12	(57.1)	39	(90.7)
診断時年齢中央値 (IQR)		70	(49-77)	34	(26.5-43.5)
処方開始日における診療科 n (%)	膠原病科	5	(23.8)	22	(51.2)
	リウマチ科	12	(57.1)	18	(41.9)
	その他	4	(19.0)	3	(7.0)
診断日と処方開始日の期間 [日] 中央値 (IQR)		533	(185-1776)	1453	(427.5-4264)
処方期間 [日] 中央値 (IQR)		22	(15-37)	409	(225.5-714)

b 投与前の検査値

		RTX group (n=21)			BLM group (n=43)		
		患者数	平均	SD	患者数	平均	SD
血液学的検査	白血球数 (10 ³ /μL)	21	7.5	2.8	42	5.5	2.0
	血小板数 (10 ⁴ /μL)	21	24.8	8.1	42	24.5	8.7
	血沈 (1 時間値) (mm)	8	48.4	48.1	20	15.5	20.5
	血沈 (2 時間値) (mm)	5	63.4	56.3	16	36.6	25.7
尿一般検査	蛋白定量 (mg/dL)	7	30.3	44.4	17	55.3	114.1
	蛋白/クレアチニン比 (g/gcreat)	—	—	—	7	0.59	0.69
SLE serology	C3 (mg/dL)	8	85.8	41.5	41	77.6	23.3
	C4 (md/dL)	6	16.2	7.9	37	17.8	9.7
	CH50 (U/mL)	11	46.4	12.9	38	40.3	15.1
免疫学的検査	IgG (mg/dL)	14	1581.4	723.9	27	1248.1	439.1
	IgM (mg/dL)	14	83.7	42.0	18	77.2	53.8
	IgA (mg/dL)	14	303.0	146.5	18	236.6	106.3
	CRP (mg/dL)	20	1.0	1.7	42	0.16	0.28

b: 空欄は患者数が3例未満であり, データ非表示

RTX: リツキシマブ, BLM: ベリムマブ, IQR: 四分位範囲

II 結 果

1 対象患者の選択

データベースには 729,162 名の患者が含まれた。そのうち, RTX が処方された SLE 患者 (RTX 群) 21 名および BLM が処方された SLE 患者 (BLM 群) 43 名の計 64 名を解析対象とした (図 1a)。また, RTX と BLM の両薬剤を処方された患者はいなかった。

2 患者背景

解析対象患者の性別, 診断時年齢, 処方開始日における診療科, 診断日と処方開始日の期間および処方期間を表 1a に示した。RTX 群で男

性が 42.9% と多く, 年齢の中央値が 70 (四分位範囲 49, 77) と高い傾向にあった。処方期間は RTX で中央値が 22 日, BLM で 409 日と, BLM のほうが長期間処方されていた。なお両群における SLE 診断日から処方開始日までの期間には中央値 533 日, 1453 日で統計的有意差はなかった。

RTX および BLM の pre の検査値を表 1b に示した。血沈 (1 時間値および 2 時間値) は BLM 群に比べて RTX 群で高い傾向がみられた。

3 グルココルチコイド用量の変化

RTX 群における 1 日あたりのグルココルチコイド用量は pre, M1 で平均 20 mg/日以上であ

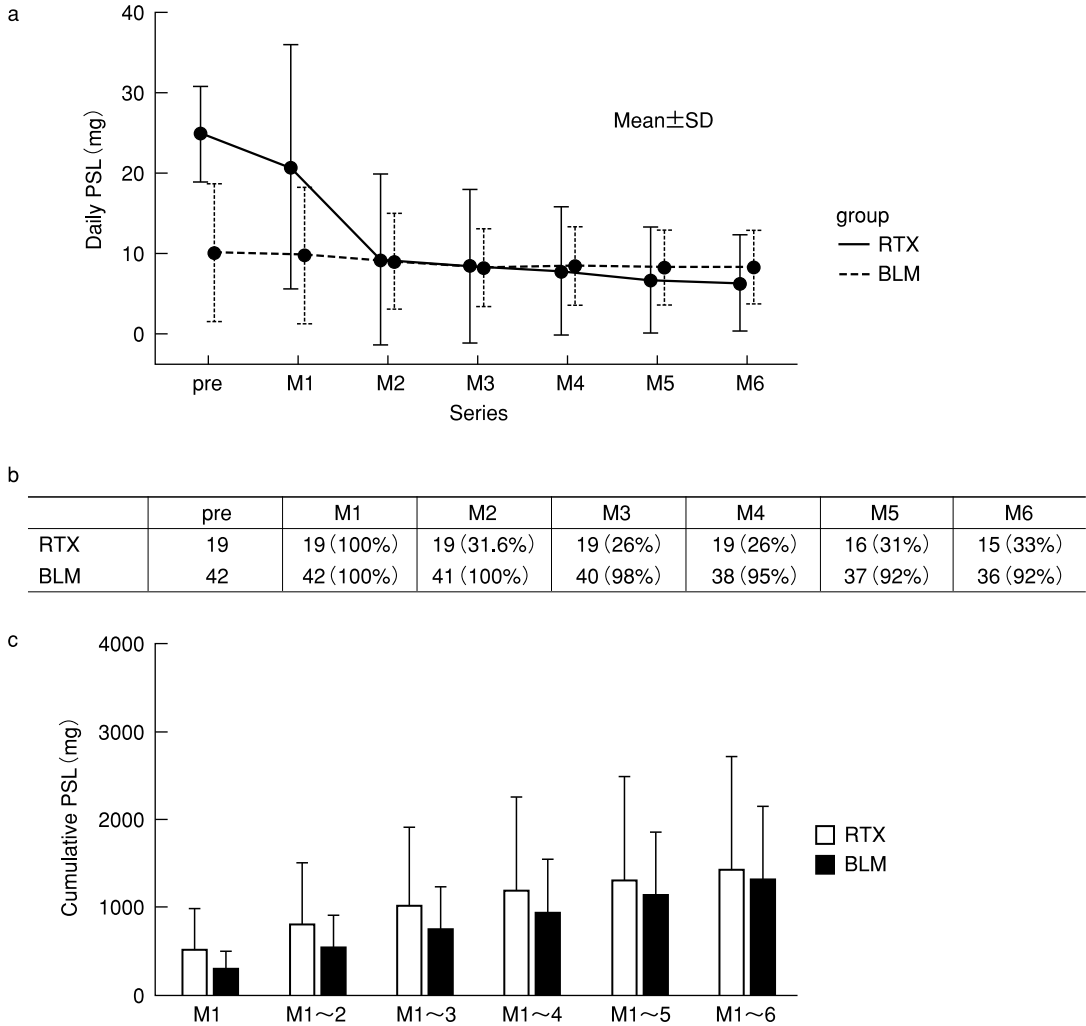


図2 グルココルチコイド1日用量の経時変化

a: プレドニゾロン (PSL) 換算したグルココルチコイド1日用量の変化

b: RTX, BLM 群の患者数推移 (各期間中の RTX または BLM 投与患者数の割合)

c: PSL 換算したグルココルチコイド累積投与量

り、M2以降で平均10 mg/日未満と減少がみられた。preとpost (M6の用量、またはM6値が欠損した場合は最終測定時点の用量) で平均投与量を比較するとpreで24.7 mg/日、postで6.55 mg/日と有意に減少した (p 値=5.76×e-08)。BLM群におけるグルココルチコイド用量はpreで平均10 mg/日、M1以降で平均10 mg/日未満だった。preとpostで比較すると、preで10.0 mg/日、postで8.14 mg/日とその差は平均

で約1.9 mg/日ながら有意に減少した (p 値=0.0215) (図2a)。図2aの平均値の算出に用いた患者数、およびそのうちRTX, BLMの処方期間中の患者数を図2bに示した。

推奨される1日のグルココルチコイド用量が5 mg以下に到達した患者は、RTX群において12名 (57%)、BLM群において15名 (35%)であった。また、M1からM6までのグルココルチコイド累積投与量の平均に関しては、RTX群

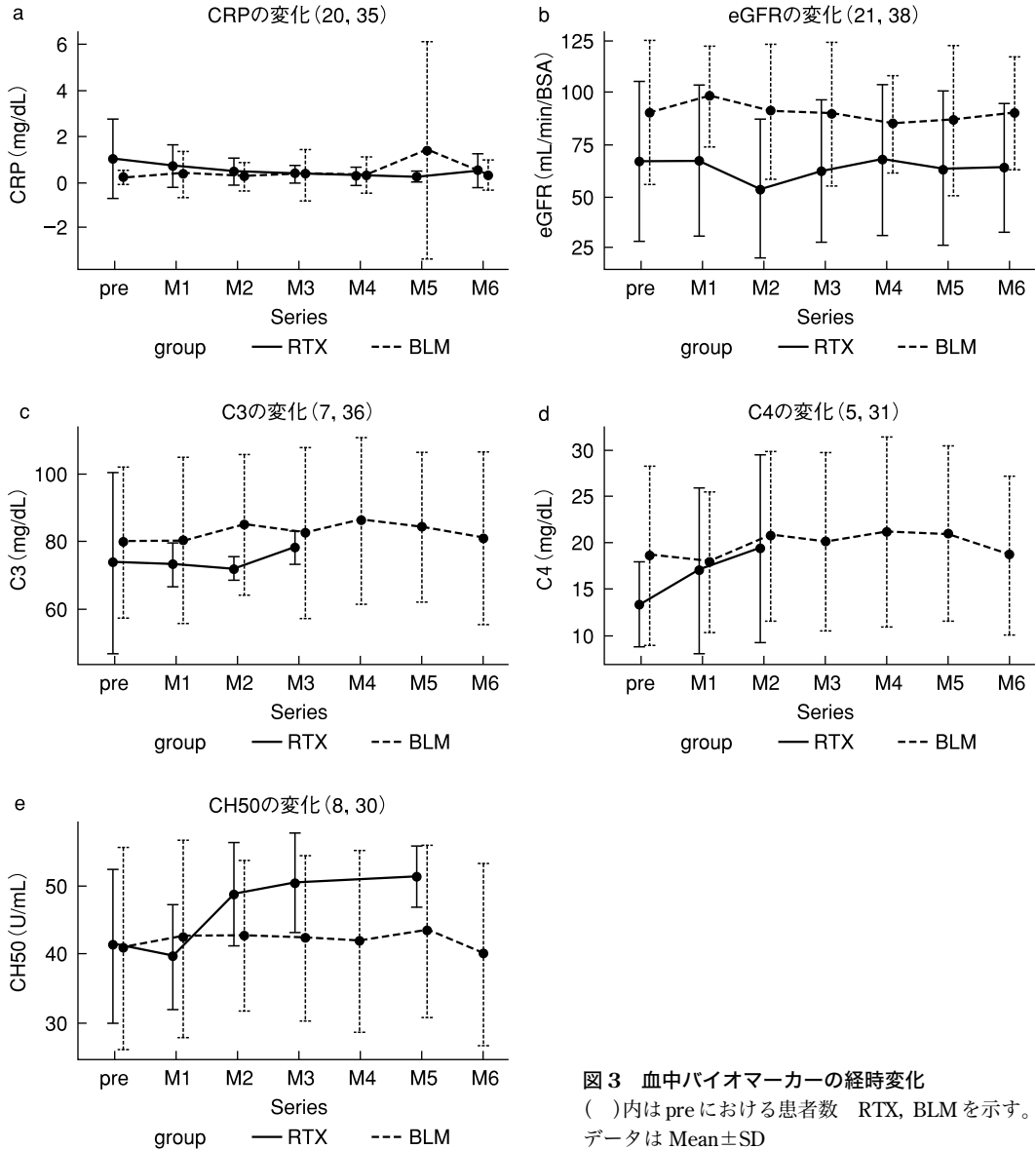


図3 血中バイオマーカーの経時変化
 ()内はpreにおける患者数 RTX, BLMを示す。
 データはMean±SD

で1430 mg, BLM群で1312 mgであり, ほぼ同等であった (図 3c)。

ステロイドパルス療法 (グルココルチコイド 100 mg/日が連続で3日以上) は RTX および BLM の処方期間中に観察されなかった。

4 バイオマーカー検査値の変化

バイオマーカー検査値について, pre と post (M6 値, または M6 値が欠損した場合は最終測

定時点の測定値) で比較すると, BLM群で C4 のみ有意に増加が認められた (p 値=0.049) (図 3d)。両群で CRP (図 3a), eGFR (図 3b), C3 (図 3c), CH50 (図 3e) には有意差が認められなかったものの, RTX 群の CH50 は増加傾向がみられた。また, eGFR はいずれの時点でも RTX 群と比較して BLM 群で高い傾向がみられた (図 3b)。

表 2 血中検査値を用いた有害事象の発現割合

a 白血球減少, 好中球減少, 血小板数減少, 貧血, リンパ球減少, AST 増加, ALT 増加

有害事象	RTX group (n=21)			BLM group (n=43)		
	患者数	Grade 1 以上 (%)	Grade 3 以上 (%)	患者数	Grade 1 以上 (%)	Grade 3 以上 (%)
白血球減少	21	4.8	4.8	42	23.8	2.4
好中球減少	18	11.1	5.6	31	29.0	0.0
血小板数減少	21	38.1	4.8	42	16.7	2.4
貧血	21	52.4	0.0	42	59.5	2.4
リンパ球減少	19	73.7	31.6	31	83.9	25.8
AST 増加	21	14.3	0.0	40	17.5	2.5
ALT 増加	21	14.3	0.0	41	31.7	2.4

b HbA1c 増加, LDL-C 増加

有害事象	RTX group (n=21)		BLM group (n=43)	
	患者数	基準値超過 (%)	患者数	基準値超過 (%)
HbA1c 増加	12	16.7	18	5.6
LDL-C 増加	10	50.0	24	66.7

c IgG 減少

有害事象	RTX group (n=21)			BLM group (n=43)		
	患者数	<600 mg/dL (%)	<400 mg/dL (%)	患者数	<600 mg/dL (%)	<400 mg/dL (%)
IgG 減少	9	0.0	0.0	29	13.8	0.0

a : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 の定義に従い, Grade 1 以上および Grade 3 以上

b : HbA1c は 5.7% 以上かつベースライン値から 10% 以上増加, LDL-C はベースライン値から 10% 以上増加

c : 600 mg/dL 未満および 400 mg/dL 未満

RTX : リツキシマブ, BLM : ベリムマブ

5 有害事象の発生割合

RTX および BLM 処方後の有害事象として, 血中検査値を用いて白血球減少, 好中球減少, 血小板数減少, 貧血, リンパ球減少, AST 増加, ALT 増加, HbA1c 増加, LDL-C 増加, IgG 減少の発生割合を評価した。

白血球減少, 好中球減少, 血小板数減少, 貧血, リンパ球減少, AST 増加, ALT 増加については, CTCAE v5.0 に基づき Grade 1 および Grade 3 以上の患者の割合を表 2a に示した。Grade 3 以上の割合は, RTX 群では 0% から 31.6%, BLM 群では 0% から 25.8% であった。

もっとも割合が高かったのはリンパ球減少であり, RTX 群 31.6%, BLM 群 25.8% で認められた。

HbA1c 増加については, RTX 群 16.7%, BLM 群 5.6% であった。LDL-C 増加については, RTX 群 50.0%, BLM 群 66.7% であった (表 2b)。また, IgG 減少については, RTX 群 0%, BLM 群 13.8% (600 mg/dL 未満) であった (表 2c)。

III 考 察

本研究では, 電子カルテ由来のデータベース

を用いて、SLE と診断され、RTX または BLM が処方された計 64 名の患者を対象に有効性および安全性について検討を行った。医科レセプトや DPC 由来のデータベースでは解析が困難である、詳細な薬剤服用量の変化、検査値データによる血中バイオマーカーの変動、有害事象発現の解析を試みた。

患者背景として、RTX 群において、背景の血沈（1 時間値）が一般的な基準値である 2~10 mm（男性）や 3~15 mm（女性）と比較して高く、BLM 群と比較しても高かったこと、また RTX の pre のグルココルチコイドの用量が平均 20 mg/日以上と高かったことより、RTX 群に重症患者が多かった可能性が考えられる。これは欧州リウマチ学会のレコメンデーションでは BLM は中等症、RTX は重症に使用が推奨されていることと一致するかもしれない。SLE 患者は女性が多く男女比は 1:9~10 であり、好発年齢は 10~30 歳代である。しかし、本研究では RTX 群で男性が 42.9% と多く、年齢は中央値が 70（四分位範囲 49, 77）と高い傾向であった。日本におけるループス腎炎における RTX の使用実態調査において、RTX 処方患者群の背景では男性が 17.4%、年齢は平均 34.7 歳¹⁷⁾、また BLM における Phase 3 臨床試験での女性患者の割合は 88%、年齢は平均 33.4 歳¹⁸⁾であり、それらと比較しても本研究の集団は男性および年齢が高い患者が多い傾向がみられた。RTX 群に男性患者の割合の高い原因の 1 つに他の疾患を目的として処方された可能性が考えられる。RTX は、SLE 以外にもリンパ腫や多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎などの血管炎に対しても適応をもつ¹⁹⁾。今回、除外条件としたリンパ腫患者に関しては可能性が低い、その他の適応症患者が混在している可能性は考えられる。ただし、RTX 群においてグルココルチコイド用量に対する影響の性差を検討したが、男女間の差は認められなかった。そのため、今回のステロイド減量効果の結果に対して男女比の差が影響した可能性は低いと考えられる。

処方期間は RTX で中央値 22 日、BLM で 409

日と、BLM のほうが長く処方されていた。日本におけるループス腎炎における RTX の使用実態調査では、処方量および期間について「1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する」とされており、本研究において RTX 処方期間の中央値が 22 日であったことは、この実態調査と類似している¹⁷⁾。日本リウマチ学会のベリムマブ適正使用ガイドラインでは「本剤による治療反応は、通常投与開始から 6 ヶ月以内に得られる。6 ヶ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。」とされている²⁰⁾。本研究において、BLM の処方期間の第一四分位が 225.5 日であり、少なくとも 75% 以上の患者は 6 ヶ月間以上継続服用していたと考えられる。

ステロイド減量効果を検討するため、RTX および BLM 処方前後のグルココルチコイドの 1 日あたりの用量を調査した。RTX 群では平均用量が RTX は pre で 24.7 mg/日、post で 6.55 mg/日と有意に低下した。これは先行研究において治療開始時に 39.1 mg/日、有効性評価時に 13.9 mg/日と有意に低下した傾向と一致する¹⁷⁾。一方、BLM 群でも BLM は pre で 10.0 mg/日、post で 8.14 mg/日と、低下幅は RTX 群より小さいものの有意に低下した。BLM の Phase 3 臨床試験では、処方後 40~52 週でグルココルチコイド用量を 25% 以上減量または 7.5 mg/日以下に減量した患者の割合は、BLM 群（1 mg/kg）でプラセボ群と比較して高かった報告²¹⁾、有意差はなかった報告がある^{22,23)}。本研究では pre の値が低く、顕著に検出できなかったと考えられる。本研究において RTX、BLM の両薬剤ともに pre と比較して処方量は有意に低下し、post の 1 日処方量平均は 10 mg/日以下で維持されており、両剤のステロイド減量効果を支持する結果であった。さらに、投与開始後 6 ヶ月の時点または最終測定時点において、欧州リウマチ学会で推奨される 5 mg/日以下に到達した患者は、RTX 群で 57%、BLM 群で 35% であり、臨床的に意味のある効果であったことが示唆される。また、日単位での投与量から、M1 から

M6までのグルコルチコイドに関する累積投与量を算出した結果、両剤ではほぼ同等であることも確認できた。電子カルテデータでは、処方日数および用量の情報を取得でき、今回のような精緻な用量変化、累積投与量の算出が可能となったといえる。

ステロイド減量効果を補完するデータとして、血中バイオマーカーとなる検査値の経時的変化を測定した。一般的な炎症のマーカーであるCRPは通常はSLEでは上昇せず、本研究においても処方前後で有意な差は認められなかった。eGFRは両群で処方前後の差が認められなかったが、いずれの時期でもRTX群と比較してBLM群で高値を示す傾向にあった。ただし、RTX群においてもM2以外の時点で平均値は軽中度低下の基準である60 mL/min/1.73 m²を上回っており、必ずしも腎機能が大きく低下してはいないと考えられた。補体(C3, C4およびCH50)の低値はSLEの診断基準の1つであり、値の上昇は改善傾向を示唆する。RTX群では検査を行った症例数が少なく有意ではないものの、C4とCH50の上昇傾向がみられた。また、BLM群ではC4が有意に上昇した。既報では臨床試験においてBLM群でプラセボ群と比較してC4が上昇した報告^{21,23)}やベースラインと比較してC3およびC4が上昇した報告がある²⁴⁾。本研究では、これらの報告と一致する結果が得られた。他のデータベースでは、検査実施に関する情報は取得できるものの検査値自体のデータまで取得できるものは少ない。薬剤の服用状況と検査値の変動との関係性をみることができた点は、電子カルテデータの大きな利点であると考えられる。

RTXおよびBLMの使用において懸念される有害事象として、添付文書に記載されており、またデータベースより評価可能であった骨髄抑制、肝障害に関する項目を薬剤に関連のある有害事象として考え、検査値を用いて調査した。ステロイド服用による毒性指標としてグルコルチコイド毒性指標(GTI)が知られている¹⁴⁾。GTIの評価項目にはHbA1cおよびLDL-Cの増

加が含まれているため、これらの検査値についてもあわせて調査した。RTXの臨床試験において、白血球減少は15.6%、好中球減少は20.0%、貧血は20.0%、血小板数減少は3.3%、AST増加は9.5%、ALT増加は9.8%であった¹⁹⁾。これに対して、本研究ではGrade 3以上の有害事象は白血球減少については4.8%、好中球減少については5.6%、貧血、AST増加およびALT増加については0%と低く、血小板数は4.8%と同程度であった。一方、BLMの臨床試験では、白血球減少は1~4%、好中球減少は4%、貧血は2~4%、血小板数減少は6%と低い割合であり、本研究でも同様の傾向で、AST増加およびALT増加は本研究では2.5%、2.4%と低い割合であった。BLMは処方期間が長い傾向にあったが、治療効果に加えて有害事象の割合が低いことから長期的な処方継続が可能となっているのではないかと考えられる。リンパ球減少に関しては、他の骨髄抑制の指標とは異なり、高い発現が認められた。これは薬剤の作用機序に起因する可能性が考えられる⁴⁾。RTX、BLMともB細胞の増殖抑制や細胞障害を機序としており、血中のB細胞数を減少させることが知られている^{25,26)}。今回の結果は、有効性を反映したものではないかと考えられる。リアルワールドデータを用いた有害事象の解析では傷病名をもとに算出した論文があるが、実際の発現率よりも少なくなる傾向が多いといわれている²⁷⁾。今回のように検査値を用いることで、より正確な有害事象の発現を解析することが可能になると考えられる。

新たに承認された医薬品が、既存の標準治療において、どのような価値をもつか明らかにするうえで、本研究は電子カルテ由来データベースを用いた研究の意義を提示できたと考えられる。

研究の限界

SLEの疾患活動性評価の代表的な指標であるSLEDAIやBILAG、懸念される有害事象のうち注射部位反応、発熱、その他傷病名による詳細な判定が必要な事象については電子カルテデータから取得できなかった。

電子カルテデータでは、医薬品がどの傷病名に対して処方されたかを関連付ける情報が存在しないため、本研究では傷病の開始から終了までの期間中に行われた処方に関連付けを行った。また、RTXは多様な傷病に適応があるため、SLE以外の傷病のためにRTXが処方された可能性のある患者を除外することを目的に、リンパ腫の傷病がありRTXが処方された患者を除外したが、その他の適応症については検討ができなかった。

検査に関するデータの一部では例数が少なく、検出力が不足した可能性がある。

結 論

本研究において、SLEに対するリツキシマブおよびベリムマブのステロイド減量効果や有害事象の発生割合が電子カルテデータを活用することで詳細に解析できることがわかった。電子カルテデータを用いることで、これまでにはできなかったより詳細な治療実態を理解できる可能性が示唆される。

【利益相反】 本研究はTOPPANホールディングス株式会社の資金提供を受けた。松下、清崎、大伴、松浦はTOPPANホールディングス株式会社の従業員である。

【謝 辞】 本稿作成にあたり、多岐にわたってご助言をいただいた岡田正人先生（聖路加国際病院リウマチ膠原病センター 部長・センター長）に深謝いたします。

文 献

- 1) 難病情報センター. 全身性エリテマトーデス (SLE) (指定難病 49) 2022. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/53> (2024年5月22日閲覧)
- 2) Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000;43:1801-8.
- 3) Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae S-C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:15-29.
- 4) 西見慎一郎, 矢嶋宣幸. 全身性エリテマトーデス

の病態の進歩と治療の最前線. *昭和医学会誌* 2023; 83:181-9.

- 5) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究 (自己免疫班). *日本リウマチ学会(編). 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン* 2019. 南江堂;2019. p.18-21, 244-52.
- 6) Hiramatsu K, Barrett A, Miyata Y; PhRMA Japan Medical Affairs Committee Working Group 1. Current status, challenges, and future perspectives of real-world data and real-world evidence in Japan. *Drugs Real World Outcomes* 2021;8:459-80.
- 7) 小久保欣哉, 正路章子. リアルワールドデータのドラッグ・リポジショニングへの活用. *Pharm stage/技術情報協会(編)*. 2017;17:54-8.
- 8) 土井真理子. 日本におけるデータベース研究の現状と今後の展望. *保険医療科学* 2023;72:284-94.
- 9) 武田理宏, 真鍋史郎, 松村泰志. 電子カルテデータ二次利用の現状と課題. *生体医工学* 2017;55: 151-8.
- 10) Suda M, Kishimoto M, Ohde S, Okada M. Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria of systemic lupus erythematosus in 100 Japanese patients: a real-world setting analysis. *Clin Rheumatol* 2020;39:1823-7.
- 11) Yoshihara H. Millennial medical record project: Secondary use of medical data for research and development based on the Next Generation Medical Infrastructure Law. *Jap J Pharmacoepidemiol* 2022; 27:3-10.
- 12) Kokubo K, Iwasaki K, Matsushita I, Ito K, Asakura K. A machine learning exploration of factors affecting pancreatic cancer. *Ther Res* 2023;44:335-45.
- 13) Health Nio, Institute NC, Services USDoHaH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017.
- 14) Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a glucocorticoid toxicity index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis* 2017;76: 543-6.
- 15) 三原圭一朗, 石井智徳, 花本仁, 藤重夫, 松丸昌幸. 二次性低ガンマグロブリン血症におけるグロブリン補充療法: どのような患者にどのように対応するか. *日輸血細胞治療会誌* 2021;67:549-58.
- 16) R Core Team A, Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2012. 2022.
- 17) 日本リウマチ学会, 日本腎臓学会, 日本小児リウマチ学会, 日本小児腎臓病学会. ループス腎炎に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) 使用に関する

- るステートメント 2022. https://www.ryumachi-jp.com/pdf/RTX_20220218.pdf (2024 年 5 月 22 日閲覧)
- 18) Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117-28.
 - 19) 全薬工業株式会社, 中外製薬株式会社. 抗 CD20 モノクローナル抗体 リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤 リツキサン点滴静注 100 mg, リツキサン点滴静注 500 mg (2023 年 8 月改訂, 第 9 版).
 - 20) 一般社団法人日本リウマチ学会調査研究委員会全身性エリテマトーデス診療ガイドライン作成小委員会. 市販後調査のためのベリムマブ適正使用ガイドライン 2017. https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_belimumab/ (2024 年 5 月 22 日閲覧)
 - 21) Navarra S, Guzman Moreno R, Gallacher A, Hall S, Levy R, Jimenez R, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
 - 22) Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2017;69:1016-27.
 - 23) Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
 - 24) Hasegawa Y, Arinuma Y, Asakura H, Shindo R, Ino K, Kanayama Y, et al. Real-world efficacy of belimumab in achieving remission or low-disease activity in systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Mod Rheumatol* 2023. doi: 10.1093/mr/road078. Online ahead of print.
 - 25) Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-33.
 - 26) Ramsköld D, Parodis I, Lakshmikanth T, Sippl N, Khademi M, Chen Y, et al. B cell alterations during BAFF inhibition with belimumab in SLE. *EBioMedicine* 2019;40:517-27.
 - 27) Kawai M, Takada M, Nakayama T, Masuda N, Shiheido H, Cai Z, et al. Patient characteristics, treatment patterns, and outcomes of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer patients prescribed cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: large-scale data analysis using a Japanese claims database. *Breast Cancer Res Treat* 2023;197:435-47.

Efficacy and Safety of Rituximab and Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus

A Retrospective Cohort Study with Japanese Electronic Medical Record Database

Isuzu Matsushita, Wakana Kiyosaki, Takumi Otomo
and Shigeru Matsuura

Toppa Holdings Inc., Tokyo, Japan

Background: In the medical field, most of database studies in Japan utilize medical receipts and DPC data. In this study, we investigated the steroid reduction effects of the monoclonal antibodies, Rituximab and Belimumab, in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) using data derived from electronic medical records.

Objective: To describe the clinical characteristics of patients treated with rituximab

and belimumab for SLE.

Methods: This study utilized data from the Japanese electronic medical record database “DATuM IDEA[®]” (TOPPAN Holdings Inc.). We included data from 64 patients treated with Rituximab ($n=21$) and Belimumab ($n=43$). Daily corticosteroid dose, clinical laboratory values of biomarkers, and rates of adverse events were evaluated.

Results: Mean daily corticosteroid dose in the Rituximab group was 24.7 mg/day before prescription and significantly decreased to 6.55 mg/day after prescription. In the Belimumab group, the dose significantly decreased from 10.0 mg/day to 8.14 mg/day.

The rates of hematotoxicity, hepatotoxicity and glycolipid metabolism disorder after Rituximab or Belimumab prescription were investigated. Compared to the previous reports of rituximab, the rates of the adverse events in this study were lower, except for thrombocytopenia. The rates with belimumab were similar to the previous reports.

Conclusion: In this study, we elucidated the steroid reduction effects of Rituximab and Belimumab for SLE using electronic medical record data. This study suggests the potential to understand more detailed treatment practices that were previously unavailable by utilizing electronic medical record data.

<2024年5月22日 受稿>