

201126011A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、  
投与方法、治療効果等に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹内 勤

平成24(2012)年3月

I. 構成員名簿		3
II. 総括研究報告書		
1. 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、 治療効果等に関する研究	竹内 勤	7
III. 分担研究報告書		
1. 抗 TNF $\alpha$ 抗体インフリキシマブ投与 RA 症例における血清 IL-6 値の解析	竹内 勤	19
2. 超音波による関節炎評価検査法の確立 (第 2 報)	小池 隆夫	24
3. NF- $\kappa$ B の関連遺伝子多型と関節リウマチ	山本 一彦	27
4. 生物学的製剤による寛解率とステロイド、メトトレキサートの 服用率、服用量 -IORRA の解析より	山中 寿	30
5. 関節リウマチにおけるバイオフリー寛解導入療法体系化に関する研究	田中 良哉	34
6. トシリズマブ投与前の末梢血遺伝子発現プロフィールに基づいた 治療効果予測法の確立 -治療判別手法の違いによる予測精度の上昇の可能性-	西本 憲弘	38
7. 関節リウマチにおける軟骨破壊の病態に関する研究 -膝関節破壊に対する生物学的製剤の中期 (5 年) 成績-	石黒 直樹	43

# I. 構 成 員 名 簿

I. 構成員名簿		3
II. 総括研究報告書		
1. 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、 治療効果等に関する研究	竹内 勤	7
III. 分担研究報告書		
1. 抗 TNF $\alpha$ 抗体インフリキシマブ投与 RA 症例における血清 IL-6 値の解析	竹内 勤	19
2. 超音波による関節炎評価検査法の確立 (第 2 報)	小池 隆夫	24
3. NF- $\kappa$ B の関連遺伝子多型と関節リウマチ	山本 一彦	27
4. 生物学的製剤による寛解率とステロイド、メトトレキサートの 服用率、服用量 -IORRA の解析より	山中 寿	30
5. 関節リウマチにおけるバイオフリー寛解導入療法体系化に関する研究	田中 良哉	34
6. トシリズマブ投与前の末梢血遺伝子発現プロフィールに基づいた 治療効果予測法の確立 -治療判別手法の違いによる予測精度の上昇の可能性-	西本 憲弘	38
7. 関節リウマチにおける軟骨破壊の病態に関する研究 -膝関節破壊に対する生物学的製剤の中期 (5 年) 成績-	石黒 直樹	43

8. 生物学的製剤の投与継続率と中止理由および有害事象による 中止リスクに関する研究 針谷 正祥 .....	48
9. コンジョイント分析の手法を用いた RA 生物学的製剤の自己負担軽減の 妥当性に関する研究 津谷 喜一郎 .....	53
10. 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、 治療効果等に関する研究 研究項目：遺伝性自己炎症症候群解析結果を利用した関節リウマチの 病態に関する基礎研究 井田 弘明 .....	57
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	67
V. 合同研究発表会プログラム .....	87

# I. 構 成 員 名 簿

平成 23 年度  
 厚生労働科学研究費補助金  
 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業  
 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、  
 治療効果等に関する研究

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	竹内 勤	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	教授
研究分担者	小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・ 第二内科 臨床免疫学、アレルギー学	名誉 教授
	山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギーリウマチ学	教授
	山中 寿	東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター	教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部 第一内科学講座	教授
	西本 憲弘	和歌山県立医科大学免疫制御学講座 膠原病・リウマチ学・血液学	教授
	石黒 直樹	名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学 専攻 運動・形態外科学講座 整形外科学	教授
	針谷 正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座 膠原病・リウマチ学	教授
	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学医薬 政策学、薬剤経済学、臨床薬理学	特任 教授
	井田 弘明	久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内 科 リウマチ学、炎症学	准教授

## II. 総括研究報告書



## 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、治療効果等に関する研究

研究代表者 竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

### 研究要旨

関節リウマチに対する生物学的製剤の最適な使用法を提示するため、本年度はコホート研究、臨床研究を中心に着実なエビデンスが集積された。投与 1 年目の臨床的寛解は、TNF 標的製剤で 30-45%に、IL-6 受容体標的、ならびに T 細胞標的でそれぞれ 40%を超える症例で達成可能であり、日本人 RA において臨床的寛解は、現実的な治療目標である事が示された。投与前の予測、適切な治療標的など、情報が集積されつつある。

### 研究分担者

小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 臨床免疫学、アレルギー学
山本一彦	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻アレルギーリウマチ学
山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
田中良哉	産業医科大学医学部 第一内科学講座
西本憲弘	和歌山県立医科大学免疫制御学講座 膠原病・リウマチ学・血液学
石黒直樹	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻 運動・形態外科学講座整形外科学
針谷正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座膠原病・リウマチ学
津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学医薬政策学、薬剤経済学、臨床薬理学
井田弘明	久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科 リウマチ学、炎症学

### A. 研究目的

高齢者に多い関節リウマチの治療は、メトトレキサートを初めとする強力な抗リウマチ薬に加えて 2003 年以降承認された生物学的製剤の導入によって、疾患活動性のコントロールは全体として改善傾向にある。先の厚生労働省研究班によって作成された寛解導入療法に係る研究によって治療目標は大きく引き上げられ、我が国においても臨床的寛解導入が現実的な治療目標となるなど、治療環境は劇的な変貌を遂げている。しかし、関節リウマチ治療の真の目標は、不可逆的な関節破壊による日常生活動作（Activity of Daily Living: ADL）の低下を防ぎ、これを正

常の状態に保つ事にある。この点、我が国の生物学的製剤の導入は、発症 8~10 年とすでに関節破壊が進行した時点で導入されてきたため、関節炎を臨床的寛解に導入しても、関節破壊による ADL 低下が残存するという課題があった。これを解決するため、早期からの生物学的製剤導入に関する検討が求められている。加えて、どのような症例に早期積極的導入をすべきかに関しては、世界的にエビデンスが集積されている中で、我が国でのエビデンスは乏しい。一方、生物学的製剤は、TNF 標的、IL-6 受容体標的製剤に加え、T 細胞共刺激分子阻害薬など、標的の異なる多種類の製剤をどのように選択すべきかについ

て、世界的にもエビデンスに乏しく、十分なコンセンサスは得られていない。また、これら標的の異なる製剤の有効性・安全性を予測することは容易ではなく、そのモニタリングや評価に関する検討も必要である。最後に、高価な生物学的製剤を生涯にわたって使用することは個人にとっても社会全体としても負担が大きく、寛解導入後に中止できるかどうかというエビデンスの構築が不可欠で、これに関する医療経済学的観点からの検討は世界的にも少ない。

本研究では、生物学的製剤の導入時期とその適応症例の同定、標的の異なる製剤の有効性・安全性エビデンスに基づく選択とその予測、有効性・安全性モニタリングと評価・対策、寛解導入後中止、というテーマに関して、分子遺伝学的アプローチ、臨床免疫学的アプローチ、臨床統計学的アプローチ、医療経済学的アプローチなど、多面的に関節リウマチに対する生物学的製剤の使用に関するエビデンスを構築し、より高い治療目標である日常生活動作の正常化を目指した治療を現実のものとするを目的とする。本年度は、コホート研究、臨床研究を中心に着実な進捗状況が報告された。

## B. 研究結果

### 1) 臨床統計学的アプローチ

#### ・コホート研究

a) 山中班員は、IORRA コホートを用いて生物学的製剤投与開始前後の疾患活動性、寛解率、MTX やステロイドの服用率、服用量を検討した。Infliximab (INF) 137 例、Etanercept (ETA) 217 例、Tocilizumab (TOC) 61 例、Adalimumab (ADA) 36 例の投与前 IORRA における DAS28 は各々 4.78, 4.58, 4.63, 3.84 で、開始後 2 年における DAS28 寛解率は 28.4, 34.6, 73.8, 53.8%、Boolean 寛解率は 22.0, 23.1, 41.0, 30.8%であった。ステロイド服用率、服用量ともに各薬剤で低下していたが、開始後 2 年におけるステロイド服用率は各々 59.8, 53.8, 57.1,

46.2%であった。一方、MTX 服用率は ETA、TOC では低下したが ADA では増加しており、MTX 服用量は IFX, ETA, TOC では減少したが、ADA では増加傾向であった。生物学的製剤の有効性が確認されるとステロイドは減量→中止することが勧められているが、現実的に中止に至る例は多くなく、開始後 2 年でも約半数の患者はステロイドを服用していることがわかった。MTX 服用量も減少する傾向があったが中止に至る例は少なく、ADA では逆に増加する傾向が認められた。各薬剤により併用する MTX やステロイドの量は微妙に調節されており、寛解率にも影響している可能性が考えられた。

b) 針谷班員は、インフリキシマブ (IFX)、エタネルセプト (ETN)、トシリズマブ (TCZ) 間で薬剤継続率と中止理由を比較し、さらに有害事象 (AE) による中止と関連する臨床的要因を解析した。3 群間では、人口統計学的特徴、臨床的特徴が有意に異なっていた。各薬剤開始後 2.5 年での継続率は IFX 群 0.56 [95%信頼区間 (95%CI) 0.50–0.61]、ETN 群 0.67 (95%CI 0.62–0.72)、TCZ 群 0.64 (95%CI 0.55–0.72) であった (ETN vs. IFX,  $p=0.002$ ; ETN vs. TCZ,  $p=0.055$ )。最も高頻度の中止理由は IFX 群では LOE (第 2 位は AE)、ETN 群と TCZ 群では AE 発現であった。AE による薬剤中止をイベントとした場合の継続率には 3 群間で有意差なく、LOE による薬剤中止をイベントとした場合の継続率は ETN 群が他の 2 群よりも有意に高く、疾患活動性低下による薬剤中止をイベントとした場合の継続率は IFX 群が ETN 群よりも有意に低かった。多変量解析の結果、AE による薬剤中止と有意に関連する要因として IFX 使用 [ハザード比 (HR) 1.69]、TCZ 使用 (HR 1.98)、年齢 (HR 1.64/10 歳増加)、3 剤以上の非生物学的抗リウマチ薬の使用 (HR 1.87) が同定された。

#### ・臨床研究

a) トシリズマブ (TCZ) 寛解導入後試中止試験 (SURPRISE 試験) : 竹内を中心に、MTX 抵

抗例を無作為に TCZ 単独、TCZ+MTX 併用に割り付け比較検討。1 年後臨床的寛解達成者は、TCZ 中止、2 年目の寛解維持率を比較。平成 23 年 11 月末現在 188 例の症例が登録され、平成 23 年度中に登録の終了が見込まれている。すでに 2 年目に入り、臨床的寛解に至って TCZ を中止した症例が集積されている。

b) インフリキシマブ (IFX) 寛解導入後中止試験 (Quad-R 試験) : 田中班員を中心に、MTX 抵抗例を無作為に IFX 3mg 群 8 週の標準治療群と、ベースライン TNF 値を指標とした IFX プログラム投与群に割り付け、比較する試験は、各参加施設の倫理委員会で承認後、組み入れが開始された。臨床的寛解達成者は、IFX 中止し、2 年目の寛解維持率を比較する。

c) ADA 中止後観察研究 (HONOR 試験) : 田中班員を中心に、114 例の観察例 TNF 抗体アダリムマブを用いて、寛解導入後にバイオフィー寛解可能か否かを検討した。アダリムマブを休薬し得た 46 例の全例が、MTX またはタクロリムスとの併用療法中で、休薬後もこれらを継続した。休薬 24 週後に、23 例 (59%) が DAS2 寛解、28 例 (72%) が SDAI 寛解 ( $\leq 3.3$ ) を満たした。また、休薬後 52 週経過した 24 例では、13 例 (54%) が DAS28 寛解、16 例 (67%) が SDAI 寛解を維持した。一方、再燃症例のうち 24 週以内に 2 例 (5%)、52 週以内に 8 例 (33%) がアダリムマブ再投与を要した。休薬後の寛解維持に関与する因子として、ロジスティック解析により休薬時 DAS28 低値が抽出され、cut-off 値 2.16 で群分けすると寛解維持率は 77% 対 17% と深い寛解群で有意に高かった。アダリムマブでも寛解導入後のバイオフィー寛解の可能性が示唆され、抗 TNF 抗体製剤による新たな治療体系の構築に関する有用性が示された。

d) エタネルセプト (ETN) 治療戦略研究 (JESMR 試験) : 竹内を中心に、MTX 抵抗例 142 例を無作為に ETN 単独 (n=69)、ETN+MTX 併用 (n=73) に割り付け、比較。1 年

目評価終了後の DAS28 寛解は、ETN 単独群で 18.8%であったのに対し、ETN+MTX 群では 35.6%と有意差を持って (P=0.038) 併用群が優れていた。さらに 1 年後の関節構造変化は、シャープ変法による骨びらんが、ETN 単独群で 1.8 であったのに対し、ETN+MTX 群では -0.2 と有意に併用群で骨びらん発生が少なかった (p=0.02)。

e) TCZ 治療効果に関する後ろ向き研究 (REACTION 試験) : 24 週目は山中班員が中心、52 週目は、竹内が中心となって、竹内、山中班員、田中班員の各施設における TCZ の有効性を解析。232 例の 52 週の DAS28 寛解は 44%に達し、関節破壊年間進行度も 95%抑制し、構造的寛解は 63%が達成した。関節破壊年間進行度は、MTX 併用の有無によらず TCZ 投与後有意に低下し、前 TNF 阻害薬の有無とも関係がなく、いずれの前治療、併用治療によっても強力な関節破壊抑制効果が観察された。一方、機能的寛解は 26.4%とやや低い値に留まった。平均罹病期間 12 年であるためと考えら得た。多変量解析によるベースライン要因との関連を解析した所、すべての寛解と関連した要因は、ベースラインの HAQ であった。

f) 関節炎評価法の検討 : 小池班員を中心に、RA 診断における関節超音波検査の有用性について検討した。また治療開始後の治療反応評価への役割も検討した。小関節の疼痛が 4 関節以上存在するが、RF、抗 CCP 抗体とも低力価、もしくは陰性であり、また炎症反応も低値であった患者につき関節超音波検査を施行したところ、血流シグナルが陽性を示し、滑膜炎の存在が確認される症例が存在した。また TCZ の長期投与症例 39 例において、投与 20 週後の DAS28 の EULAR 基準では、good-response が 28 例 (72%)、moderate- が 6 例 (15%)、no- が 5 例 (13%) であった。good-response 28 例中、20 週での関節エコーを用いた異常血流シグナルの推移が 70%改善を認めた症例は 21 例、70%の改善を認めなかった症例は 7 例であった。これらの症

例では 1-2 年後における Genant-modified Sharp score 評価による関節破壊は、血流改善群の 82%では進行を認めず、非改善群の 71%では関節破壊進行を認めた。RA の治療ターゲットは骨破壊を抑制することであり、関節超音波検査を用いた評価は複合指標とは別に有用な臨床情報を与えると考えられる。

g) 生物学的製剤投与中の手術症例の検討：2008 年 5 月までに名古屋大学病院において Bio 療法を開始した RA156 例 (infliximab 80 例、etanercept 76 例) を対象として、開始時および最終経過観察時における疾患活動性 (DAS28-CRP)、膝関節炎の有無、膝関節の X 線評価 (Larsen grade: LG) を調査した。観察期間中の LG の進行を検討し、人工膝関節置換術 (TKA) を endpoint とした膝関節生存を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。治療開始年齢 52.4 歳、罹病期間 11.2 年、DAS28-CRP 5.20、観察期間は 62 ヶ月であった。膝関節生存については 95%追跡可能であった。膝関節炎は、141 関節にあり (有群)、130 膝は無症状であった (無群)。無群で 1 膝、有群で 34 膝 TKA が施行された。有群では、治療後も症状は 43%に残存した。膝関節炎を有する例は高疾患活動性であり、現状では Bio 開始時に約半数が関節破壊進行例で、経時的に TKA となっていた。膝関節炎の無い症例は Bio 治療後に膝関節炎が出現してくる確率は低く、関節破壊進行以前の早期の介入により、膝温存率は改善すると考える。

## 2) 分子遺伝学・分子生物学的アプローチ

a) 異なる分子標的の探索と製剤選択の個別化：山本班員は、日本人の RA についてゲノムワイド関連解析 (GWAS) で疾患感受性遺伝子を検討し、炎症に関わるシグナル伝達分子に関して、2 つの領域、(*NFKB1E* at 6p21.1, rs2233434, odds ratio (OR)=1.20,  $P=1.3 \times 10^{-15}$ ; *RTKN2* at 10q21.2, rs3125734, OR=1.20,  $P=4.6 \times 10^{-9}$ ) を同定した。この SNP もしくは連鎖不平衡にある遺伝子多型が周辺領域の遺伝子機能に影響を与え、疾患

発症に関与しているものと考えられた。データベースを用いた *in silico* の解析と試験管内の解析により、それぞれの機能的多型を同定した。これらの 2 つの遺伝子は、NF- $\kappa$ B のシグナル経路に強く関係していることから、NF- $\kappa$ B が RA の病態形成に重要な働きを担っており、さらに治療の標的になることを強く示唆していると考えられる。

b) 炎症病態の新たな分子機序解析：井田班員は、両親が血族結婚で①慢性炎症が持続する疾患、②関節破壊が進行する疾患を選定し、臨床症状の解析、遺伝子解析を行ってきた。対象は、①中條-西村症候群 (NNS) 患者、②関節破壊が進行する RA 患者で、昨年度の本研究では、NNS が、プロテアソーム機能不全症であることを同定した。本年度は、プロテアソーム機能と炎症持続のメカニズムを NNS と RA で検討した。① 1) NNS 患者由来線維芽細胞の検討では、NF- $\kappa$ B 非依存性であり、リン酸化 p38 の核内移行と IL-6 産生がみられた。2) RA 患者では、*PSMB8* の Exon 1b に 3 例で変異があり、そのうち 1 例は 2 カ所にアミノ酸置換を伴う変異であった。健常者では Exon 1b に 3 例で変異があり、アミノ酸置換を伴わない変異であった。3' -UTR 領域の多型は、RA 患者で 6 例、健常者で 2 例にみられた。

c) 網羅的遺伝子発現解析：西本班員を中心として、Agilent Whole Human Genome 4x44K<sup>®</sup>を用いて RA 患者 85 名 (TCZ 43 名、MTX から TCZ へのスイッチ 42 例) の TCZ 開始前における末梢血全血の網羅的な遺伝子発現解析を行った。従来の weighted voting algorithm (WVA) 法では、IL-6 正常化予測の正確度は 60.0%で予測率が低下したが、逆に ACR70 達成予測は 31.0%から大幅に改善した。同じ対象群を別の DNA チップ (Acegene human 30K<sup>®</sup>) で Support Vector Machine (SVM) で解析したところ、いずれの評価も 80%前後の正確度が得られた。治療効果基準間重複有意差遺伝子として選択された Family with sequence similarity,

member B (FAM20B) の機能は未だ不明だが、軟骨の骨化に関わると報告されている。

### 3) 臨床免疫・生化学的アプローチ

効果予測に有望な血清バイオマーカーの探索: 竹内を中心に IFX 増量の RISING 試験サブ解析でインフリキシマブ投与後の血清 IL-6 濃度が投与 10 週目から有意に低下し、54 週目には 87%まで低下する事が明らかとなった。血清 IFX が最低有効血中濃度の 1 $\mu$ g/ml 以上に保たれていた群では、血清 IL-6 濃度が低下した群で、より高い臨床的寛解/低疾患活動性達成が得られる事が示された。

### 4) 医療経済学的アプローチ

津谷班員を中心に、生物学的製剤へのアクセスを確保するための患者自己負担軽減策の妥当性を、複数の要因が意思決定に与える影響を定量化するコンジョイント分析の手法を用い、どのような疾患/薬剤が「自己負担割合をさらに軽減する」のにふさわしいかを調査した。生命予後への影響(低い・高い)、QOL への影響(低い・高い)、疾患の治療薬(あり・なし)、総患者数(5,000人・50,000人・500,000人)、病気の持続期間(短い・長い)、一ヶ月の自己負担額(10,000円・100,000円)の

6 因子で検討した所、すべてが自己負担割合低下の可否に有意に関連していた。それぞれの因子のロジスティック回帰係数は、大きい順に自己負担割合(2.61) > 生命予後への影響(0.98) > 病気の持続期間(0.88) > influence for life years(0.83) > number of patients(0.11) > availability for medicines(-0.18)、であった。97%の人が「自己負担割合を低くすべき」と考え、96通りの組み合わせ中 12 番目に高い数値となった。

### C. 結論

関節リウマチに対する生物学的製剤の最適な使用法を提示するため、多面的アプローチによって、それを構築するためのエビデンスが集積された。投与 1 年目の臨床的寛解は、TNF 標的製剤で 30-45%に、IL-6 受容体標的、ならびに T 細胞標的でそれぞれ 40%を超える症例で達成可能であり、日本人 RA において臨床的寛解は、現実的な治療目標である事が示された。投与前の予測、適切な治療標的など、情報が集積されつつある。これを基に個々に適した生物学的製剤の最適な使用法のアルゴリズム構築に向けてさらにエビデンスを収集する必要がある。

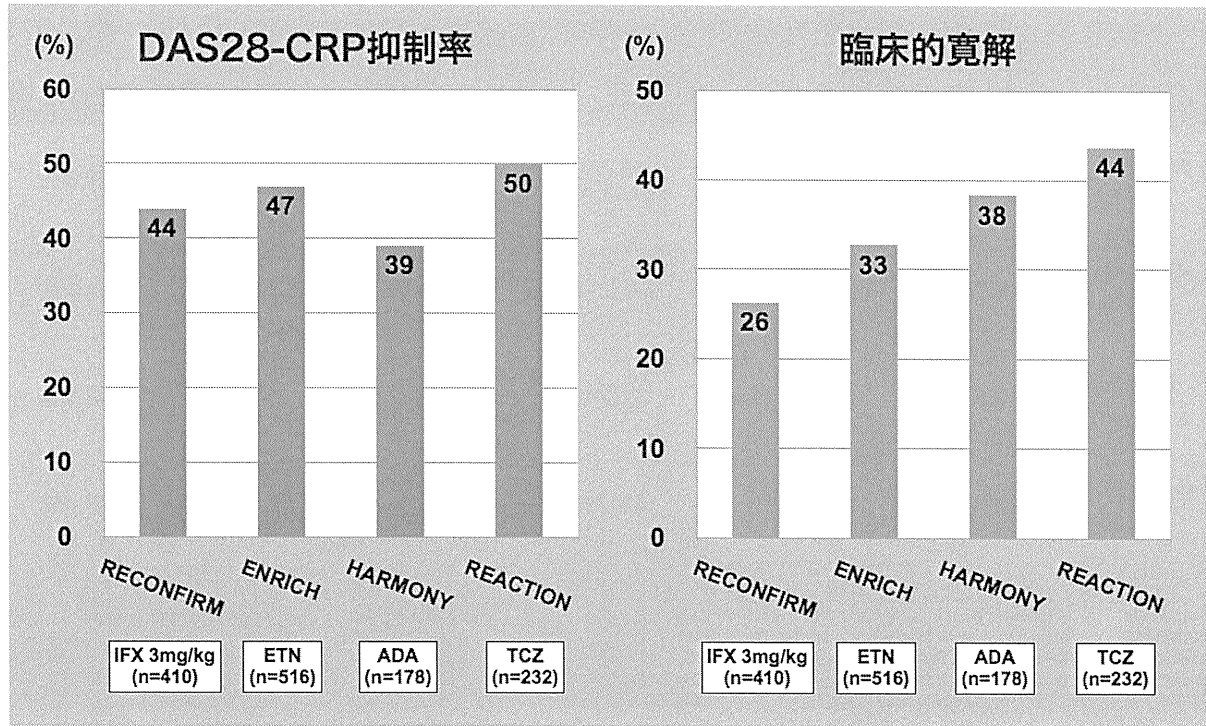
生物学的製剤投与例の患者背景 ー 班員施設における観察研究 ー

研究名	RECONFIRM	ENRICH	HARMONY	REACTION
生物学的製剤	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
研究期間	2003.-2005.12	2005.4-2009.3	2008.7-2009.6	2008.4-2009.3
症例数 (X-p)	410 (67)	208 (120)	167 (71)	232 (149)
年齢	53.1 +/- 12.7	54.6 +/- 13.4	58.4 +/- 13.0	59.1 +/- 13.3
女性	87.6%	83.1%	82.6%	84.3%
罹病期間	9.4 +/- 8.8	9.6 +/- 8.2	9.0 +/- 9.5	12.4 +/- 11.1
DAS28-CRP	5.6 +/- 1.0	4.9 +/- 1.2	4.4 +/- 1.3	5.0 +/- 1.2
DAS28-ESR	n.d.	5.5 +/- 1.1	5.3 +/- 1.3	5.6 +/- 1.3
SJC	10.5 +/- 7.3	7.5 +/- 5.2	6.5 +/- 5.6	7.7 +/- 5.6
TJC	10.6 +/- 6.1	7.5 +/- 6.3	7.3 +/- 6.9	7.9 +/- 6.4
CRP	3.3 +/- 2.8	2.9 +/- 3.1	2.8 +/- 3.9	3.1 +/- 2.9
MMP-3	n.d.	278 +/- 311	298 +/- 344	333 +/- 369
RF (%)	87.6%	n.d.	94.6%	91.8%
RF (titer)	213 +/- 331	210 +/- 346	n.d.	311 +/- 32
HAQ-DI	n.d.	1.4 +/- 0.8	1.2 +/- 0.8	1.56 +/- 0.80
TSS	140 +/- 87	94.6 +/- 79.6	89.7 +/- 83.1	140.5 +/- 101.2
YP	21.3 +/- 20.9	15.2 +/- 16.1	27.1 +/- 46.0	20.8 +/- 22.9
MTX併用率	100%	65%	85.6%	55.6%
MTX用量	7.8 +/- 2.0	8.5 +/- 2.5	8.5 +/- 2.9	8.6 +/- 3.1
GCs併用率	n.d.	62%	41.3%	66.4%
PSL用量	3.8 +/- 3.7	5.5 +/- 2.5	4.8 +/- 2.7	5.2 +/- 3.1
前バイオ使用率	0%	20%	29.3%	62.8%

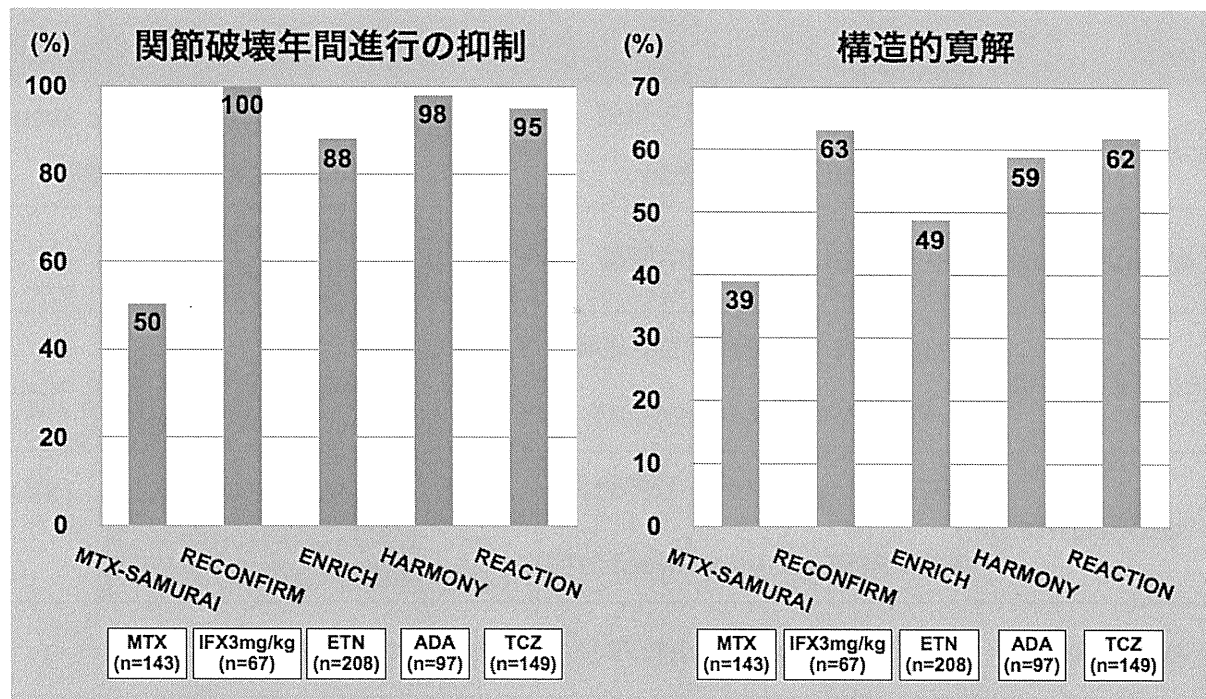
生物学的製剤の有効性 ー 班員施設における観察研究 ー

研究名	RECONFIRM	ENRICH	HARMONY	REACTION
生物学的製剤	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
patient number	410 (67)	208 (120)	167 (71)	232 (149)
DAS28-CRP (0w)	5.5 +/- 1.1	4.9 +/- 1.2	4.6 +/- 1.3	5.0 +/- 1.2
DAS28-CRP (54w)	3.1 +/- 1.3	2.6 +/- 1.1	2.8 +/- 1.4	2.5 +/- 1.2
delta-DAS28-CRP	2.4 (44%reduction)	2.3 (47%reduction)	1.8 (39%reduction)	2.5 (50%reduction)
DAS28-ESR (0w)	n.d.	5.5 +/- 1.1	5.3 +/- 1.3	5.6 +/- 1.3
DAS28-ESR (54w)	n.d.	3.5 +/- 1.5	3.5 +/- 1.5	3.2 +/- 1.7
delta-DAS28-ESR	n.d.	36%/2.0	34%/1.8	43%/2.4
CRP (0w)	3.3 +/- 2.8	2.9 +/- 3.1	2.8 +/- 3.9	3.1 +/- 2.9
CRP (54w)	1.1	n.d.	1.1 +/- 2.3	0.5 +/- 0.2
%red/delta-CRP	66%/2.2	n.d.	61%/1.7	84%/2.6
HAQ (0w)	n.d.	1.37 ± 0.82	1.24 +/- 0.78	1.56 +/- 0.80
HAQ (54w)	n.d.	0.94 ± 0.80	0.92 +/- 0.77	1.29 +/- 0.87
delta-HAQ	n.d.	0.43	0.32	0.27
YP (0w)	21.3 +/- 20.9	15.4±16.1	27.1 +/- 46.0	20.8 +/- 22.9
YP (54w)	0.0 +/- 2.4	1.8±7.7	0.8 +/- 5.0	1.1 +/- 2.9
% suppression	100%	88.3%	97.7%	94.7%
remission/LDA	26.3%/12.0%	32.7%/-	38.3/11.4%	43.7/13.9%
structural	64.2%	48.4%	59.8%	62.8%
RRP (5≥)	1.5%	n.d.	10.3%	4.6%
functional remission	n.d.	38.5%	43.0%	26.4%
retention rate	75.6%	78.7%	69.7%	71.1%

各生物学的製剤の臨床効果 ー 班員施設における観察研究 ー



各生物学的製剤の関節破壊抑制効果 ー 班員施設における観察研究を中心に ー



各生物学的製剤の日常生活動作改善効果 — 班員施設における観察研究 —

	罹病期間	年齢	臨床的寛解 DAS28-ESR	0w HAQ	52w HAQ	機能的寛解
Nagasawa (IFX)	7.9 ± 6.9	52.8 ± 13.3	45.5% (DAS-CRP)	1.44 ± 0.71	0.95 ± 0.78	37.4%
				← 0.49 →		
HARMONY (ADA)	9.0 ± 9.5	58.4 ± 13.0	35.0%*	1.24 ± 0.78	0.92 ± 0.77	43.0%*
				← 0.32 →		
ENRICH (ETN)	9.6 ± 8.2	54.6 ± 13.4	32.7%	1.37 ± 0.82	0.94 ± 0.80	38.5%
				← 0.43 →		
REACTION (TCZ)	12.4 ± 11.1	59.1 ± 13.3	43.7%	1.56 ± 0.80	1.29 ± 0.87	26.4%
				← 0.27 →		

Nagasawa Nagasawa H, et al. Clin Exp Rheum 28:365-72, 2010  
 HARMONY Takeuchi T, et al. Mod Rheum on line Sep 9, 2011  
 ENRICH Tanaka Y, et al. Mod Rheum on line Aug 1, 2011  
 REACTION Takeuchi T, et al. Rheumatology 50:1908-15, 2011

\* Non-responder imputation (NRI)

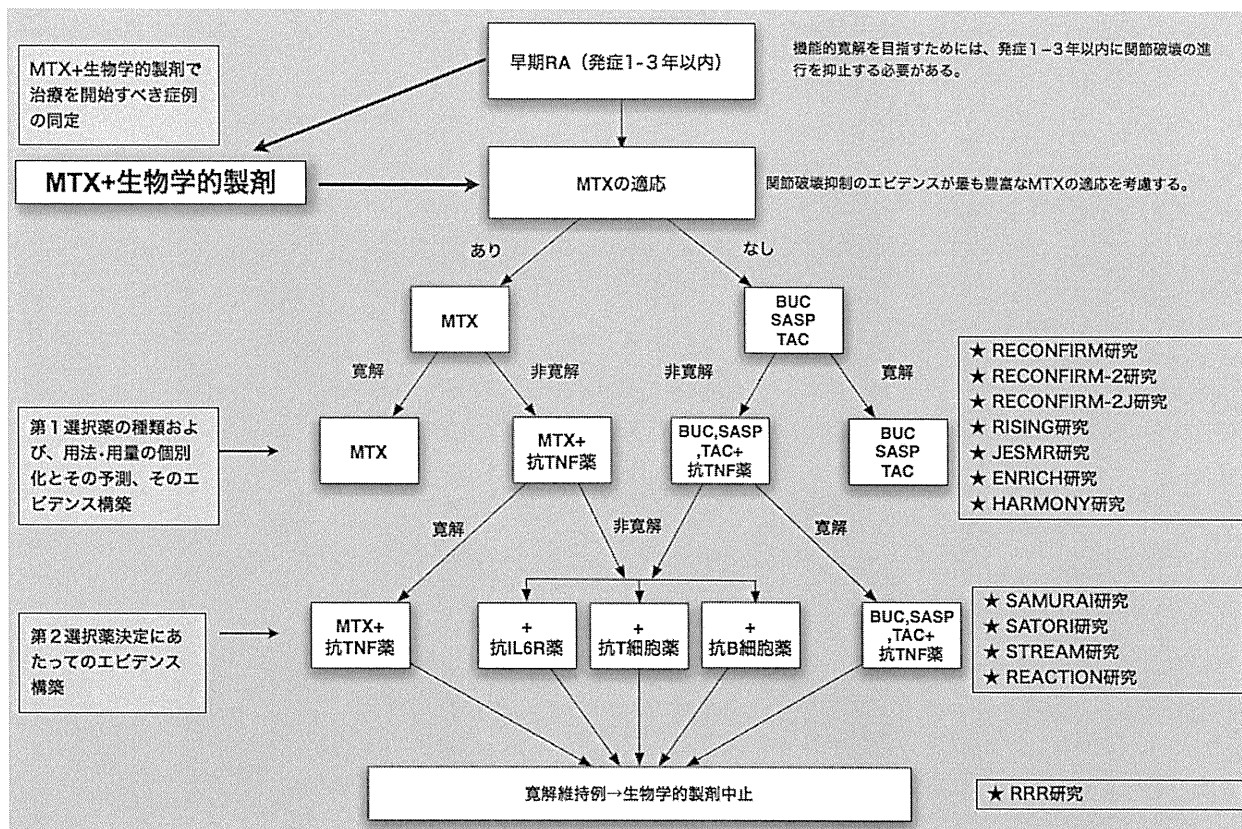
バイオ・フリー寛解を目指した臨床研究の概要

製剤	研究名と主任研究者	研究デザイン										
infliximab	RRR (bio-free)-田中班員 Quad-R-田中班員	- 多施設共同観察研究 (1年後寛解維持: 39%) - 多施設共同比較試験 (標準vsTNF-個別)										
etanercept	ENCOURAGE-山中班員	- <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td>MTX failure</td> <td>MTX+DMARD</td> <td rowspan="2">寛解者はバイオ 中止し寛解観察</td> </tr> <tr> <td></td> <td>MTX+ETN</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> </table>	MTX failure	MTX+DMARD	寛解者はバイオ 中止し寛解観察		MTX+ETN	0	1	2		
MTX failure	MTX+DMARD	寛解者はバイオ 中止し寛解観察										
	MTX+ETN											
0	1	2										
adalimumab	HONOR (bio-free)-田中班員 HOPEFUL (bio-free)-竹内	- 1施設観察研究 - <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td>MTX naive</td> <td>MTX +ADA</td> <td rowspan="2">寛解者はバイオ 中止し寛解観察</td> <td rowspan="2">発症≤2y 早期RA</td> </tr> <tr> <td></td> <td>MTX+ADA</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0.5</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> </table>	MTX naive	MTX +ADA	寛解者はバイオ 中止し寛解観察	発症≤2y 早期RA		MTX+ADA	0	0.5	1	2
MTX naive	MTX +ADA	寛解者はバイオ 中止し寛解観察	発症≤2y 早期RA									
	MTX+ADA											
0	0.5	1	2									
tocilizumab	DREAM (drug-free)-西本班員 SURPRISE (drug/bio-free)-竹内	- 治験終了後観察研究 (1年後寛解維持: 13%) - <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td>MTX failure</td> <td>TCZ</td> <td rowspan="2">寛解者はバイオ 中止し寛解観察</td> </tr> <tr> <td></td> <td>MTX+TCZ</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> </table>	MTX failure	TCZ	寛解者はバイオ 中止し寛解観察		MTX+TCZ	0	1	2		
MTX failure	TCZ	寛解者はバイオ 中止し寛解観察										
	MTX+TCZ											
0	1	2										
abatacept	ORION (bio-free)-竹内	- 治験終了後の観察研究										

RRR: Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Ann Rheum Dis 69: 1286-91, 2010



## 寛解を目指した生物学的製剤治療アルゴリズム案



### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

## 抗 TNF $\alpha$ 抗体インフリキシマブ投与 RA 症例における血清 IL-6 値の解析

研究分担者 竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

### 研究要旨

我が国で初めて関節リウマチに承認された TNF 阻害薬インフリキシマブ (infliximab: IFX) の有効性に関して多くのエビデンスが日本においても収集されてきた。その有効性を規定する必要条件は、次回投与時直前の IFX 血清トラフ値が 1ug/ml 以上であることが我が国で行われた用量比較試験 RISING 研究で示された。しかし、これを満足しても、RA の治療目標である臨床的寛解には至らない。そこで、本研究では、IFX 血清トラフ値が 1ug/ml 以上に加えて、臨床的寛解と関連する因子として、血清 IL-6 に着目して解析した。その結果、IFX 血清トラフ値が 1ug/ml 以上である事に加え、血清 IL-6 が 10pg/ml 以下に低下した症例の寛解率がそれを達成しなかった症例に比して有為に高い事が明らかとなった

### A. 研究目的

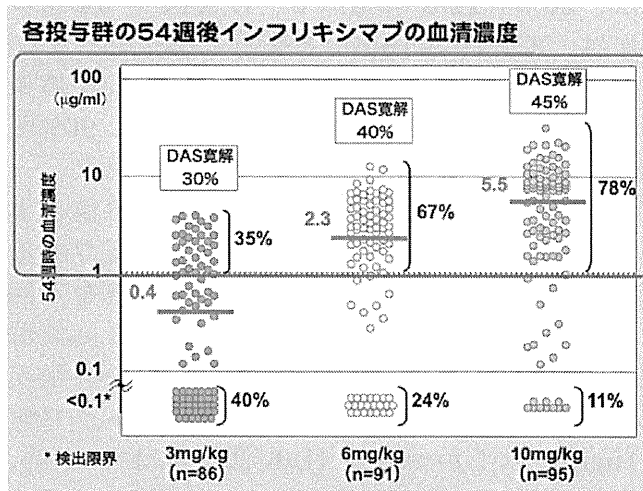
我が国で初めて関節リウマチに承認された TNF 阻害薬インフリキシマブ (infliximab: IFX) の有効性に関して多くのエビデンスが日本においても収集されてきた。投与 52 週目の臨床的寛解は、30-45%に達成され、有効性の条件としてインフリキシマブトラフ値が 1ug/ml 以上であることを明らかとなった。一方、このトラフ値を達成してもなお、全例が臨床的寛解、あるいは低疾患活動性には至らない。そこで、RISING 試験において、投与 54 週後のインフリキシマブトラフ値が 1ug/ml 以上を達成した群の、血清 IL-6 値に着目して活動性との関連を解析する。

### B. 研究方法

1) 我が国で施行された IFX 用量反応試験 (RISING 試験) では、334 例がオープンで IFX3mg/kg を 0, 2w, 6w に投与され、14 週以降ブラインドで、3mg/kg 群 (n=99 例)、6mg/kg 群 (104 例)、10mg/kg 群 (104 例) の 3 群で 54 週まで投与が行われた。この RISING 試験対象患者に対して、各ビジット

の IFX 濃度、IL-6 濃度と臨床的有効性の関連についてサブ解析を加えた。

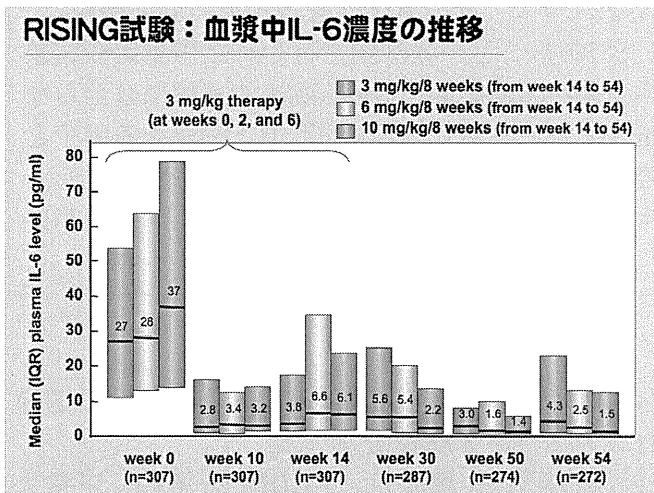
2) 血清 IL-6 濃度は、ELISA を用い、正常人 95%信頼区間上限の 10pg/ml 以下のものを低値、それを超えたものを高値とした。



### C. 結果

1) RISING 試験サブ解析：IFX の投与 54 週後の臨床的有効性は、低疾患活動性を達成した患者の割合が、3mg/kg 群で 41.4%、6mg/kg

群で 49.0%、10mg/kg 群で 53.8%におよび、3mg/kg と 10mg/kg の間には統計学的有意差を認めた。臨床的寛解達成率は、3mg/kg で 30.3%、6mg/kg 群で 39.4%、10mg/kg 群で 45.2%と、3mg/kg に対して有意に高い寛解率を達成した。この間、IFX 用量に依存して、血中 IFX トラフ値が上昇し、治療反応性が良好な症例では血中 IFX 濃度は、有効血中濃度である 1ug/ml を超えていた。



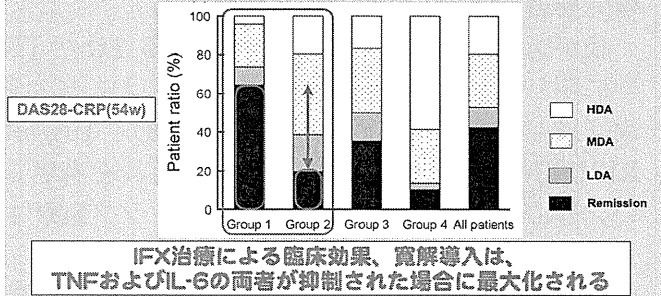
2) 各ビジットの血清 IL-6 濃度：IFX 投与前血清 IL-6 値 (median: inter-quartile range) は、28.9 (12.8-65.0) で、IFX 投与 54 週後には、2.4 (0.9-16.3) と有意に低下し、その低下率は 87%に及んだ。この血清 IL-6 値低下は、すでに IFX 投与 10 週以降から 90%弱低下し、その後各ビジットで認められた。

3) IFX トラフ値 1ug/ml 以上群の IL-6 値による層別化：血清 IL-6 値の正常上限である 10pg/ml をカットオフ値として、これを下回る IL-6 低値群と、これを超える IL-6 高値群に層別化し、それらの臨床的有効性を各種疾患活動性指標により検討した。IFX トラフ値 1ug/ml 以上かつ血清 IL-6 低値群は 134 例、全体の 49.4%であったのに対し、IFX トラフ値 1ug/ml 以上で血清 IL-6 高値群は 31 例、全体の 11.4%であった。この 2 群間では、DAS28-ESR による寛解/低疾患活動性は、IL-6 低値が IL-6 高値群より明らかに優れており、IFX トラフ値に加えて血清 IL-6 濃度

低値が、疾患活動性コントロール状態と関連する有用なバイオマーカーである事が示された。

**IFX濃度およびIL-6濃度 (54週時) により分類した4グループにおけるIFXの有効性 (54週時)**

	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4
	高IFX・低IL-6	高IFX・高IL-6	低IFX・低IL-6	低IFX・高IL-6
症例数	n=134	n=31	n=48	n=58
全体の割合	49.4%	11.4%	17.7%	21.4%
TNF 抑制	○	○	×	×
IL-6 抑制	○	×	○	×



#### D. 考察と結論

TNF を標的とするインフリキシマブの有効性を規定する因子として、血清トラフ値 1ug/ml 以上に加えて、血清 IL-6 値の抑制が有用な情報となりうる事が明らかとなった。今後、IFX とラフ値が維持された際の IL-6 抑制に関わるベースライン臨床パラメーターを解析し、TNF 標的治療による臨床的寛解/低疾患活動性達成例の予測につなげたい。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tanaka Y, Yamanaka H, Saito K, Iwata S, Miyagawa I, Seto Y, Momohara S, Nagasawa H, Kameda H, Kaneko Y, Izumi K, Amano K, and Takeuchi T. Structural damages disturb functional improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Mod Rheumatology, in press.
2. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S,