

201128273A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性大動脈炎症候群に対するInterleukin-6阻害療法

の確立に向けた基盤的研究

(H23-難治-一般-118)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小室 一成

平成24 (2012) 年 3月

目 次

| | |
|--|----|
| I. 総括研究報告 | |
| 難治性大動脈炎症候群に対するInterleukin-6阻害療法の確立に向けた基盤的研究--- | 1 |
| 小室 一成 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. 難治性大動脈炎症候群に対するInterleukin-6阻害療法の確立に向けた基盤的研究-- | 8 |
| 田中 敏郎 | |
| 2. 難治性大動脈炎症候群に対するInterleukin-6阻害療法の確立に向けた基盤的研究- | 12 |
| 佐伯 行彦 | |
| 3. 難治性大動脈炎症候群に対するInterleukin-6阻害療法の確立に向けた基盤的研究- | 15 |
| 是恒 之宏 | |
| 4. 難治性大動脈炎症候群に対するInterleukin-6阻害療法の確立に向けた基盤的研究- | 18 |
| 佐々木 達哉 | |
| 5. 難治性大動脈炎症候群に対するInterleukin-6阻害療法の確立に向けた基盤的研究- | 20 |
| 中岡 良和 | |
| (資料1) 難治性大動脈炎症候群に対するトシリズマブの有効性を検討する多施設臨床 | |
| 試験実施計画書----- | 26 |
| (資料2) ITAS score----- | 46 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- | 47 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

難治性大動脈炎症候群に対する **Interleukin-6** 阻害療法の確立に向けた基盤的研究

研究代表者 小室 一成

大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授

研究要旨: 大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃する症例が多い。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用することが推奨されるが、その場合も治療に難渋することがある。よって、ステロイド治療に抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群に対する治療法は未確立であり、効果的な治療法確立が必要である。

研究代表者らは、抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意取得の上、大阪大学医学部附属病院先進医療審査会の承認を得た上で適応外にてtocilizumabを使用して、全症例でプレドニゾン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来て、一部の症例で肥厚血管の退縮も観察され、tocilizumabが有効である可能性が示唆された。本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して多施設でtocilizumab治療を施行し、その安全性と有効性を明らかにすることを目的とする。

本研究の治療対象は年齢が16歳以上60歳未満の大動脈炎症候群患者で、プレドニゾン15mg/日以下への減量困難な症例で、目標15症例とする。tocilizumab（8mg/kg）を4週間に1回投与して合計12回治療して、毎月の診察と採血をして、3ヵ月毎に疾患活動性をI-TASスコア等で評価する。また、治療開始前、開始後6、12ヵ月時点で、各種画像検査で血管病変を評価する。上記パイロット研究では先進医療審査会での1例ずつ承認を取得してtocilizumab治療を行っていたため、本臨床試験のプロトコールを作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に審査申請をして承認された。それを受けて、大阪大学医学部附属病院では平成24年5月に3症例を登録してtocilizumab治療を開始している。また、各研究分担施設では当該プロトコールの倫理委員会での審査申請中であり、候補患者の選定を平行して進めている。本試験でtocilizumab治療の大動脈炎症候群患者に対する安全性と有効性が確かめられた場合は、治験等を経て薬事承認を将来目指す必要性があると考えられる。

また、上記のパイロットスタディのtocilizumabでの治療を受けた患者血清のサイトカインプロファイルを検討したところ、画像上の肥厚血管の退縮が見られた症例ではIL-6と数種類のサイトカインがその退縮と平行する形で低下していた。今後の詳細な検討により、治療効果判定のサロゲートマーカーの同定も可能となることが期待される。

研究分担者

田中 敏郎・大阪大学大学院医学系研究科免疫アレルギー内科学・准教授

佐伯 行彦・国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部・臨床研究部長

是恒 之宏・国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター・臨床研究センター長

佐々木 達哉・国立病院機構大阪南医療センター循環器科・部長

中岡 良和・大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学・助教

A. 研究目的

大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程に再燃する (*Ann Intern Med*, 120; 919, 1994)。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用するが、その場合にも治療に難渋することが多く見られる。よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立であり、その治療法の確立が必要である。

大動脈炎症候群の患者血清中の interleukin-6(IL-6)濃度は疾患活動性と連関すると報告され、IL-6の重要性が示唆されていた (*Circulation*; 100, 55, 1999)。研究代表者と分担者らはヒト化抗IL-6受容体抗体 tocilizumab (図1) を用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大

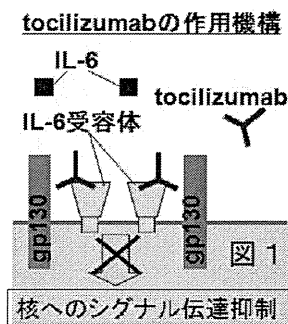


図2:パイロットスタディの結果

| 症例 | 年齢 | 性 | TCZ治療迄の罹病期間(年) | HLA-B52 | TCZ前の治療 | TCZ治療回数 | GCs(mg)(前後) | ITAS Score |
|----|----|---|----------------|---------|--------------------|---------|-------------|------------|
| ① | 20 | 女 | 1 | + | GCs, CPA, AZA, MTX | 48 | 35/1 | 6/2 |
| 2 | 32 | 女 | 1.1 | - | GCs, AZA | 6 | 15/10 | 2/1 |
| ③ | 29 | 女 | 2.4 | + | GCs | 26 | 18.75/3 | 3/2 |
| ④ | 44 | 男 | 1.7 | - | GCs | 26 | 18.75/0 | 6/2 |
| 5 | 22 | 女 | 10 | + | GCs, MMF, CsA | 15 | 15/1 | 3/1 |

GCs; Glucocorticoids, CPA; Cyclophosphamide, AZA; azathioprine, CsA; CyclosporinA, MTX; methotrexate, MMF mycophenolate mofetil ○画像上の改善あり

動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意を取得した上で、阪大病院先進医療審査会の審査を経てtocilizumabによる治療を適応外使用で行い、5症例の全てでプレドニゾン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来た (図2)。

また2年以上継続してtocilizumab治療を行った3症例の全症例で画像検査上の肥厚血管退縮が観察されている(図2丸印の症例)。

一方、難治性大動脈炎症候群患者に対するtocilizumab治療がなされて著明な効果の報告が見られたと国内から1例なされたほか (*Arthritis&Rheum*; 58,1197,2008)、国外からも大動脈炎症候群2例と側頭動脈炎5例に6ヵ月間tocilizumabで治療してステロイド減量を効率良く進められたと報告されている (*Swiss Med Wkly*; 141, w13156, 2011)。以上を踏まえて、本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して複数の試験者により多施設でtocilizumab治療を施行して有効性と安全性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

上記のパイロット研究での治療では、先進医療審査会での1例ずつ承認を取得

して tocilizumab 治療を行っていたため、本多施設臨床試験のプロトコールをまず作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会での審査を経て平成24年4月18日に承認を得た。そのプロトコールに記載された方法は以下の通りである。

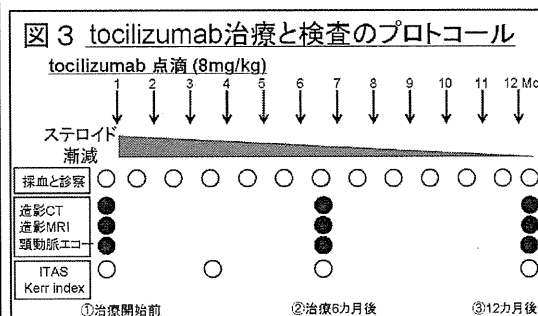
(1) 対象患者は年齢が15歳から60歳で、プレドニゾロン15mg/日以下へと減量困難な難治性大動脈炎症候群患者で、被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、倫理審査委員会によって承認された同意書に署名してもらえる患者として、目標症例数は15例とする。

(2) tocilizumab添付文書にしたがって、使用禁忌あるいは慎重投与に当てはまる患者、治験薬または他の医療機器の治験に現在参加している患者、他の臨床試験に現在参加している患者、妊娠中・授乳中または妊娠の可能性のある女性患者、心筋梗塞、脳血管障害を発症後6か月以内の患者、人工透析患者、AST又はALTが100 IU/L以上の肝機能障害を有する患者、B型肝炎のキャリアである患者、合併症によって余命が12ヶ月未満とされている患者、その他循環器内科医が当該試験の対象として不适当と判断した患者は原則として除外する。

(3) tocilizumab (8mg/kg) を4週間に1回点滴して合計12回(1年間)施行する。本研究の治療に使用するtocilizumabは製造元の中外製薬(株)より無償提供される。

(4) 治療期間中、1ヶ月毎にtocilizumab投与前に採血を行い、血液検

査にて炎症マーカー、各種サイトカイン等のモニタリングをする。同時に治療開始前、開始後3ヶ月毎に診察結果をもとに疾患活動性をITAS(the Indian activity index for TA ; Paul Baconら)などで評価する(図3)。



(5) 治療前、治療開始6カ月後、12ヶ月後に頸動脈エコー、心エコー、頸胸腹部造影CT、心血管造影MRIによる画像評価を行う(図3)。

(6) tocilizumabによる臨床研究についての倫理面での配慮:大阪大学および分担者の所属する各医療機関の倫理委員会の承認のもとに施行する。本治療研究に参加される患者には、治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得たのち治療を行う。同時に採血等に当たって必要な同意書も得て、患者検体を採取する。その同意書は倫理委員会の同意に基づいて作成する。採取した患者検体は、医療機関で匿名化したのち、大阪大学に発送して保管する。

(7) tocilizumabによる難治性大動脈炎症候群治療のサロゲートマーカー探索: tocilizumabによる治療のサロゲートマーカーを同定する目的で、上記の2008年から2012年までにtocilizumab治療を行った患者の凍結血清を用いて、その候補となるサイトカインIL-6の血清濃度

測定を行う。また、マルチサイトカインアレイ(ミリポア社MAGPIXシステム)を用いて各種炎症性サイトカイン・ケモカインの血清濃度を網羅的に解析する。

C. 研究結果

(1) 大阪大学医学部附属病院および分担者の所属する医療機関の倫理委員会への申請：上記のパイロット研究では先進医療審査会での1例ずつ承認を取得してtocilizumab治療を行っていたため、まず本臨床試験のプロトコールを作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に審査申請をして、数回の改訂を経て平成24年4月18日に承認された(添付資料1)。また、各研究分担施設では当該プロトコールの倫理委員会での審査申請中であり、候補患者の選定を平行して進めている。大阪大学及び分担者の所属する医療機関の倫理委員会への本臨床研究の申請を行っている。その承認が得られ次第、下記の登録準備症例に対してtocilizumab治療を開始して有効性の検討を行う予定である。

(2) tocilizumabによる治療と新規候補症例の蓄積：現在までに大阪大学で3例の症例を登録して、平成24年5月より治療を開始した。また、大阪大学免疫内科で2例、共同研究施設の国立大阪医療センターで1例、国立大阪南医療センターで2例の合計5例のステロイド治療抵抗性を示す新規症例があり、他の免疫抑制療法使用などしてtocilizumab治療の候補者としての待機中である。

(3) 難治性大動脈炎症候群パイロットスタディ症例でのIL-6の解析：

これまで血清IL-6値は大動脈炎症候

群の病勢を反映するマーカーとなる可能性が報告されていたため、IL-6がサロゲートマーカーとして働かうかをパイロットスタディ症例で検討してみた。特に1年以上の長期のtocilizumab投与により肥厚血管の退縮が観察された3症例のIL-6値の変遷をELISAにより追跡してみたところ、下記の如く興味深い結果が得られた。

すなわち、IL-6値は治療開始後、図2中の症例1では速やかに1000pg/mlを超える高値をとり、約1-2年にわたり

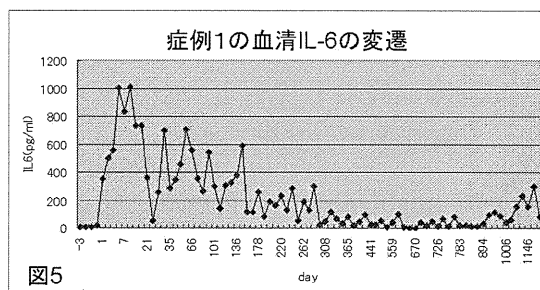


図5

正常域を超えていたが、2年目以降になり正常範囲へと回復した。これは造影MRIで右腕頭動脈の肥厚の改善が見られた時期と符号していた(図5)。

図2中の症例4ではtocilizumab治療開始後3回目で血清IL-6値がピークを示し、症例1よりもゆっくりとIL-6が上昇し、治療開始後1年でIL-6値は正

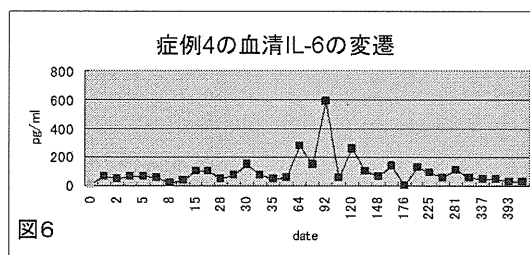


図6

常化した(図6)。この症例4では造影CT上6ヵ月目の時点では下行大動脈の肥厚血管部分の退縮は観察されず、1年目のCTで初めてその病変の退縮が観察された。

血清IL-6値と大動脈炎症候群患者の

画像上の肥厚血管の退縮の相関は本試験で登録治療されるより多くの症例で検討する必要がある。

(4) 難治性大動脈炎症候群パイロットスタディ症例での各種サイトカインの解析:パイロットスタディ症例でサロゲートマーカー探索のために、ミリポア社MAGPIX システムにて tocilizumab 治療前後でのサイトカイン・ケモカインの変動を検討した。その結果、IL-6 と同様の血清濃度低下を治療とともに示す MIP1alpha を含む複数種類のサイトカインが同定された。これらについても、本試験で登録治療されるより多くの症例で検討する必要がある。

D. 考察

血清IL-6値が大動脈炎症候群の病勢を反映するという事は以前より報告されている (*Circulation*; 100, 55, 1999)。また、tocilizumab投与後の血清IL-6値は組織の炎症状態を直接反映すると報告されており (*Blood*. 112: 3959, 2008)、画像検査上の肥厚血管が退縮する時期と血清IL-6値の低下する時期が一致することは、tocilizumab治療を血清IL-6値が十分下がり切るまで継続することが寛解の誘導に必須だと予想できる。

本研究は現在、主任研究施設の大阪大学医学部附属病院のみで倫理委員会での承認が得られている状態で、研究分担者の所属する医療施設では倫理委員会の承認を待っている状態である。その承認が得られてtocilizumab治療を開始した後は、何れの症例でもIL-6を指標として十分その数値が下がりきるところまでtocilizumab治療を行うことで有効な治療法を行うことが出来るか確認していく必要がある。また、同時にステロイド減薬率、画像上の肥厚病変の退縮の有

無にも留意して検討する必要がある。

E. 結論

パイロットスタディでこれまでに得ている tocilizumab 治療に関する知見をより多くの難治性大動脈炎症候群症例を対象に多施設で検討する研究体制を組むことが今回出来た。この臨床試験で tocilizumab 治療を施行した症例の治療成績が良好である場合は、高度医療認定の取得も考慮して治験へ発展させて、将来の薬事承認へ進めて難治性大動脈症候群患者に福音をもたらす必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

1. Higuchi K, Nakaoka Y, Shioyama W, Arita Y, Hashimoto H, Yasui T, Ikeoka K, Kuroda T, Minami T, Nishida K, Fujio Y, Yamauchi-Takahara K, Shirai M, Mochizuki N, Komuro I. Endothelial Gab1 Deletion Accelerates Angiotensin II-dependent Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Circ J.* (in press) doi: 10.1253/circj.CJ-11-1507)
2. Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K, Kudo Y, Qin Y, Ueta Y, Komuro I. Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus. *J Biol Chem* 286:

- 21458-65. 2011
3. Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I. Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. *Circ Res*. 108:664-75, 2011
 4. Hara M, Mizote I, Nakaoka Y, Tanaka H, Asano Y, Sakata Y, Komuro I. A case of non-cardiogenic acute pulmonary edema in a patient with POEMS syndrome-associated pulmonary arterial hypertension. *Ann Hematol*. 90(4):489-90. 2011.
 5. Hashimoto T, Sakata Y, Fukushima K, Maeda T, Arita Y, Shioyama W, Nakaoka Y, Hori Y, Morii E, Aozasa K, Kanakura Y, Yamauchi-Takahara K, Komuro I. Pulmonary arterial hypertension associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Intern Med*. 50(2):119-24. 2011
 6. Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I. Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol Cell Biol* 31:1054-65. 2011.
 7. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Therapeutic targeting of the IL-6 receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. (in press)
 8. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Letters* 2011 March 22. [Epub ahead of print]
 9. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Ameliorative effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology* 2011 April 22. [Epub ahead of print]
 10. Shima Y, Tomita T, Ishii T, Morishima A, Maeda Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2011 Feb 9. [Epub ahead of print]
 11. Nishida S, Kawasaki T, Kashiwagi H, Morishima A, Hishitani Y, Kawai M, Hirano T, Ishii T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Oka Y, Kishimoto T, Tanaka T. Successful treatment of acquired hemophilia A, complicated by chronic GVHD, with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2011 Jan 15. [Epub ahead of print]
 12. Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Tanaka T. Improvement of HbA1c during treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:1164-1165. Oct 26.
 13. Kikuta J, Iwai K, Saeki Y, Ishii M. S1P-targeted therapy for elderly

- rheumatoid arthritis patients with osteoporosis. *Rheumatol Int* 7, 967-9, 2011
14. Ishii T, Katada Y, Saeki Y. Spontaneous perirenal hematoma due to Wegener's granulomatosis after initiation of immunosuppressant. *Mod Rheumatol* 21:203-6, 2011
15. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J*. 24;75(7):1539-47. 2011
16. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*. 2011 13, 473-9, 2011
17. Araki R, Abe H, Adachi H, Umekawa S, Hattori S, Noda Y, Yasuoka Y, Sasaki T.: A case of coronary artery fistula diagnosed in the right decubitus position by transthoracic echocardiography. *J Clin Ultrasound*. 2011 Mar 15. [Epub ahead of print]

[学会発表] (計 2 件)

(国内学会発表)

- ① 中岡良和、有田陽、橋本崇弘、安居琢、山本かおり、池岡邦泰、坂田泰史、溝手勇、藤尾慈、瀧原圭子、小室一成：難治性大動脈炎症候群に対するトシリズマブによる IL-6 阻害療法の効果 (第 52 回日本脈管学会総会・長良川国際会議場 (岐阜) 平成 23 年 10 月 10 月 21 日)
- ② Nakaoka Y, Arita Y, Hashimoto T, Yamamoto K, Yasui T, Mizote I, Satata Y, Fujio Y, Yamauchi-Takahara K, Tanaka T, Kishimoto T, Komuro I. Efficacy of Tocilizumab in the Treatment of Refractory Takayasu Arteritis. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 (Tokyo) 2012 年 3 月 29 日

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難治性大動脈炎症候群に対する **Interleukin-6** 阻害療法の確立に向けた基盤的研究

研究分担者 田中 敏郎

大阪大学大学院医学系研究科・免疫アレルギー内科学・准教授

研究要旨: 大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃する症例が多い。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用することが推奨されるが、その場合も治療に難渋することがある。よって、ステロイド治療に抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群に対する治療法は未確立であり、効果的な治療法確立が必要である。

研究代表者と分担者らは、抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意取得の上、大阪大学医学部附属病院先進医療審査会の承認を得た上で適応外にてtocilizumabを使用して、全症例でプレドニゾロン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来て、一部の症例で肥厚血管の退縮も観察され、tocilizumabが有効である可能性が示唆された。本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して多施設でtocilizumab治療を施行し、その安全性と有効性を明らかにすることを目的とする。

本研究の治療対象は年齢が16歳以上60歳未満の大動脈炎症候群患者で、プレドニゾロン15mg/日以下への減量困難な症例で、目標15症例とする。tocilizumab (8mg/kg) を4週間に1回投与して合計12回治療して、毎月の診察と採血をして、3ヵ月毎に疾患活動性をITASスコア等で評価する。また、治療開始前、開始後6、12ヵ月時点で、各種画像検査で血管病変を評価する。上記パイロット研究では先進医療審査会での1例ずつ承認を取得してtocilizumab治療を行っていたため、本臨床試験のプロトコールを作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に審査申請をして承認された。それを受けて、大阪大学医学部附属病院では平成24年5月に3症例を登録してtocilizumab治療を開始している。また、各研究分担施設では当該プロトコールの倫理委員会での審査申請中であり、候補患者の選定を平行して進めている。

A. 研究目的

大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程に再燃する (*Ann Intern Med*, 120; 919, 1994)。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用するが、その場合にも治療に難渋することが多く見られる。よって、

ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立であり、その治療法の確立が必要である。

大動脈炎症候群の患者血清中のinterleukin-6(IL-6)濃度は疾患活動性と関連すると報告され、IL-6の重要性が示唆されていた (*Circulation*; 100, 55, 1999)。研究代表者と分担者らはヒト化抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性

大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意を取得した上で、阪大病院先進医療審査会の審査を経てtocilizumabによる治療を適応外使用で行い、5症例の全てでプレドニゾロン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来た。また2年以上継続してtocilizumab治療を行った3症例の全症例で画像検査上の肥厚血管退縮が観察されている。

本研究では、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して複数の試験者により多施設でtocilizumab治療を施行して有効性と安全性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

上記のパイロット研究での治療では、先進医療審査会での1例ずつ承認を取得してtocilizumab治療を行っていたため、この多施設臨床試験のプロトコルを作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会での審査を経て平成24年4月18日に承認された。方法は以下の通りである。

- (1) 対象患者は年齢が15歳から60歳で、プレドニゾロン15mg/日以下へと減量困難な難治性大動脈炎症候群患者で、被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、倫理審査委員会によって承認された同意書に署名してもらえる患者として、目標症例数は15例とする。
- (2) tocilizumab添付文書にしたがって、使用禁忌あるいは慎重投与に当てはまる患者、治験薬または他の医療

機器の治験に現在参加している患者、他の臨床試験に現在参加している患者、妊娠中・授乳中または妊娠の可能性のある女性患者、心筋梗塞、脳血管障害を発症後6か月以内の患者、人工透析患者、AST又はALTが100 IU/L以上の肝機能障害を有する患者、B型肝炎のキャリアである患者、合併症によって余命が12ヶ月未満とされている患者、その他担当医が当該試験の対象として不適当と判断した患者は原則として除外する。

- (3) tocilizumab (8mg/kg) を4週間に1回点滴して合計12回(1年間)施行する。本研究の治療に使用するtocilizumabは製造元の中外製薬(株)より無償提供される。
- (4) 治療期間中、1ヶ月毎にtocilizumab投与前に採血を行い、血液検査にて炎症マーカー、各種サイトカイン等のモニタリングをする。同時に治療開始前、開始後3ヶ月毎に診察結果をもとに疾患活動性をITAS(the Indian activity index for TA ; Paul Baconら)などで評価する。
- (5) 治療前、治療開始6ヵ月後、12ヶ月後に頸動脈エコー、心エコー、頸胸腹部造影CT、心血管造影MRIによる画像評価を行う。
- (6) tocilizumabによる臨床研究についての倫理面での配慮：大阪大学および分担者の所属する各医療機関の倫理委員会の承認のもとに施行する。本治療研究に参加される患者には、治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を

行い、その承諾書を得たのち治療を行う。同時に採血等に当って必要な同意書も得て、患者検体を採取する。その同意書は倫理委員会の同意に基づいて作成する。採取した患者検体は、医療機関で匿名化したのち、大阪大学に発送して保管する。

C. 研究結果

(1) 大阪大学医学部附属病院および分担者の所属する医療機関の倫理委員会への申請：まず本臨床試験のプロトコールを作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に審査申請をして、数回の改訂を経て平成24年4月18日に承認された。

(2) tocilizumab による治療と新規候補症例の蓄積：現在までに大阪大学で3例の症例を登録して、平成24年5月より治療を開始した。また、大阪大学免疫内科で2例のステロイド治療抵抗性を示す新規症例があり、他の免疫抑制療法使用などで tocilizumab 治療を待機中である。

D. 考察

本研究で多くのステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の症例を対象として tocilizumab 治療を行い、その安全性と有効性が明らかとなった場合は、高度医療認定の取得も考慮して治験へ発展させる必要が有ると考える。

E. 結論

パイロットスタディでこれまでに得た tocilizumab 治療に関する知見を、より多くの難治性大動脈炎症候群症例を対象に多施設で検討する研究体制を確

立することが出来た。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

1. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Therapeutic targeting of the IL-6 receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. (*in press*)
2. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Letters* 2011 March 22. [Epub ahead of print]
3. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Ameliorative effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology* 2011 April 22. [Epub ahead of print]
4. Shima Y, Tomita T, Ishii T, Morishima A, Maeda Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2011 Feb 9. [Epub ahead of print]
5. Nishida S, Kawasaki T, Kashiwagi H, Morishima A, Hishitani Y, Kawai M, Hirano T, Ishii T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Oka Y, Kishimoto T, Tanaka T. Successful treatment of acquired hemophilia A, complicated by

chronic GVHD, with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2011 Jan 15. [Epub ahead of print]

6. Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Tanaka T. Improvement of HbA1c during treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:1164-1165. Oct 26.

[学会発表] (計 0 件)

(国内学会発表)

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

難治性大動脈炎症候群に対する Interleukin-6 阻害療法の確立に向けた基盤的研究

研究分担者 佐伯 行彦

国立病院機構大阪南医療センター・臨床研究部/免疫内科・部長

研究要旨: 大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃する症例が多い。ステロイド治療に抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群に対する治療法は未確立であり、効果的な治療法確立が必要である。研究代表者らは、抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進められて、tocilizumabが有効である可能性が示唆されている。本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して多施設でtocilizumab治療を施行し、その安全性と有効性を明らかにすることを目的とする。

本研究の治療対象は年齢が16歳から60歳の大動脈炎症候群患者で、プレドニゾロン15mg/日以下への減量困難な症例で、目標15症例とする。tocilizumab (8mg/kg) を4週間に1回投与して合計12回治療して、毎月の診察と採血をして、3ヵ月毎に疾患活動性をITASスコア等で評価する。また、治療開始前、開始後6、12ヵ月時点で、各種画像検査で血管病変を評価する。この様な治療スケジュールの臨床試験プロトコールが大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会で平成24年4月に承認されて、国立病院機構大阪南医療センターでは当該プロトコールが倫理委員会で審査中である。同時に難治性大動脈炎症候群患者のスクリーニングを外来で進めていて、候補患者2名が現在待機中である。本施設倫理委員会での承認後にtocilizumab治療開始予定である。

A. 研究目的

大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程に再燃する。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用するが、その場合にも治療に難渋することが多く見られる。よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立であり、その治療法の確立が必要である。

大動脈炎症候群の患者血清中の

interleukin-6(IL-6)濃度は疾患活動性と関連すると報告され、IL-6の重要性が示唆されていた (*Circulation*; 100, 55, 1999)。申請者らはヒト化抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意を取得した上で、阪大病院先進医療審査会の審査を経てtocilizumabによる治療を適応外使用で行い、5症例の全てでプレドニゾロン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来た。また2年以上継続してtocilizumab治

療を行った3症例の全症例で画像検査上の肥厚血管退縮が観察されている。

以上を踏まえて、本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して複数の試験者により多施設でtocilizumab治療を施行して有効性と安全性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

上記のパイロット研究での治療では、先進医療審査会での1例ずつ承認を取得してtocilizumab治療を行っていたため、本多施設臨床試験のプロトコルをまず作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会での審査を経て平成24年4月18日に承認を得た。そのプロトコルに記載された方法は以下の通りである。

- (1) 対象患者は年齢が15歳から60歳で、プレドニゾン15mg/日以下へと減量困難な難治性大動脈炎症候群患者で、被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、倫理審査委員会によって承認された同意書に署名してもらえ患者として、目標症例数は15例。
- (2) tocilizumabによる臨床研究についての倫理面での配慮：大阪大学および分担者の所属する各医療機関の倫理委員会の承認のもとに施行する。本治療研究に参加される患者には、治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得たのち治療を行う。同時に採血等に当って必要な同意書も得て、患者検体を採取する。その同意書は倫理委員会の同意に

基づいて作成する。採取した患者検体は、医療機関で匿名化したのち、大阪大学に発送して保管する。

C. 研究結果

大阪大学医学部附属病院および分担者の所属する医療機関の倫理委員会への申請と待機症例の蓄積：上記のパイロット研究では先進医療審査会での1例ずつ承認を取得してtocilizumab治療を行っていたため、まず本臨床試験のプロトコルを作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に審査申請をして、数回の改訂を経て平成24年4月18日に承認された。また、当施設倫理委員会では当該プロトコルの審査申請中である。また、候補患者の選定を平行して進めているが、外来で2名ステロイド抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群患者が待機している。倫理委員会の承認が得られ次第、上記の症例に対してtocilizumab治療を開始して有効性の検討を行う。

D. 考察

本研究は現在、主任研究施設の大阪大学医学部附属病院のみで倫理委員会での承認が得られている状態である。研究分担者の所属する施設では倫理委員会の承認を待ちの状態である。今後、計15症例を積み重ねるには近隣施設にステロイド治療抵抗性を示す大動脈炎症候群患者のリクルートを行う必要もあるかもしれない。

E. 結論

パイロットスタディでこれまでに得ているtocilizumab治療に関する知見をより多くの難治性大動脈炎症候群症例

を対象に多施設で検討する研究体制が構築された。この臨床試験で tocilizumab 治療を施行した症例の治療成績が良好である場合は、高度医療認定の取得も考慮して治験へ発展させる必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(研究分担者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Kikuta J, Iwai K, Saeki Y, Ishii M. SIP-targeted therapy for elderly rheumatoid arthritis patients with osteoporosis. *Rheumatol Int* 7, 967-9, 2011
2. Ishii T, Katada Y, Saeki Y. Spontaneous perirenal hematoma due to Wegener's granulomatosis after initiation of immunosuppressant. *Mod Rheumatol* 21:203-6, 2011

[学会発表] (計 0 件)

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

難治性大動脈炎症候群に対する **Interleukin-6** 阻害療法の確立に向けた基盤的研究

研究代表者 是恒 之宏

国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター・臨床研究センター長

研究要旨: 大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃する症例が多い。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用することが推奨されるが、その場合も治療に難渋することがある。よって、ステロイド治療に抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群に対する治療法は未確立であり、効果的な治療法確立が必要である。研究代表者らは、抗IL-6受容体抗体 **tocilizumab** を用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めて来て、**tocilizumab** が難治性大動脈炎症候群に有効である可能性が示唆されている。本研究では、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して多施設で **tocilizumab** 治療を施行し、その安全性と有効性を明らかにすることを目的とする。

本研究の治療対象は年齢が16歳から60歳の大動脈炎症候群患者で、プレドニゾン15mg/日以下への減量困難な症例で、目標15症例とする。**tocilizumab** (8mg/kg) を4週間に1回投与して合計12回治療して、毎月の診察と採血をして、3ヵ月毎に疾患活動性をITASスコア等で評価する。また、治療開始前、開始後6、12ヵ月時点で、各種画像検査で血管病変を評価する。本臨床試験のプロトコールが作成されて、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に審査申請され承認された。当施設ではそれを受けて、当該プロトコールの倫理委員会での審査申請中である。

A. 研究目的

大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程に再燃する。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用するが、その場合にも治療に難渋することが多く見られる。よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立であり、その治療法の確立が必要である。

大動脈炎症候群の患者血清中の **interleukin-6(IL-6)** 濃度は疾患活動性と連関すると報告され、**IL-6** の重要性が示唆

されていた (*Circulation*; 100, 55, 1999)。申請者らはヒト化抗IL-6受容体抗体 **tocilizumab** を用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意を取得した上で、阪大病院先進医療審査会の審査を経て **tocilizumab** による治療を適応外使用で行い、5症例の全てでプレドニゾン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来た。

また2年以上継続して **tocilizumab** 治療を行った3症例の全症例で画像検査上の肥厚血管退縮が観察されている。以上を

踏まえて、本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して複数の試験者により多施設でtocilizumab治療を施行して有効性と安全性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

- (1) 対象患者は 年齢が15歳から60歳で、プレドニゾロン15mg/日以下へと減量困難な難治性大動脈炎症候群患者で、被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、倫理審査委員会によって承認された同意書に署名してもらええる患者として、目標症例数は15例とする。
- (2) tocilizumabによる臨床研究についての倫理面での配慮：大阪大学および分担者の所属する各医療機関の倫理委員会の承認のもとに施行する。本治療研究に参加される患者には、治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得たのち治療を行う。同時に採血等に当って必要な同意書も得て、患者検体を採取する。その同意書は倫理委員会の同意に基づいて作成する。採取した患者検体は、医療機関で匿名化したのち、大阪大学に発送して保管する。

C. 研究結果

- (1) 大阪大学医学部附属病院および分担者の所属する医療機関の倫理委員会への申請：当施設では当該プロトコルの倫理委員会での審査申請中であり、候補患者の選定を平行して進めている。

- (2) tocilizumabによる治療と新規候補症例の蓄積：当施設外来で1例のステロイド治療抵抗性を示す新規症例が待機しており、他の免疫抑制療法使用などしてtocilizumab治療の候補者としての待機中である。

D. 考察

研究分担者の所属する医療施設では倫理委員会の審査申請中の状態である。その承認が得られ次第、tocilizumab治療を開始して、IL-6を指標として十分その数値が下がりきるころまで治療を行い治療効果を見極めたい。

E. 結論

パイロットスタディでこれまでに得ている tocilizumab 治療に関する知見をより多くの難治性大動脈炎症候群症例を対象に多施設で検討する研究体制を組むことが今回出来た。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J.* 24;75(7):1539-47. 2011
2. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T,

Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*. 2011 13, 473-9, 2011

〔学会発表〕（計 1 件）

（国内学会発表）

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

難治性大動脈炎症候群に対する Interleukin-6 阻害療法の確立に向けた基盤的研究

研究分担者 佐々木 達哉

国立病院機構大阪南医療センター・循環器科・部長

研究要旨: 大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃する症例が多い。ステロイド治療に抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群に対する治療法は未確立であり、効果的な治療法確立が必要である。

研究代表者らは、抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進められて、tocilizumabが有効である可能性が示唆されている。本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して多施設でtocilizumab治療を施行し、その安全性と有効性を明らかにすることを目的とする。本研究の治療対象は年齢が16歳から60歳の大動脈炎症候群患者で、プレドニゾロン15mg/日以下への減量困難な症例で、目標15症例とする。tocilizumab（8mg/kg）を4週間に1回投与して合計12回治療して、毎月の診察と採血をして、3ヵ月毎に疾患活動性をITASスコア等で評価する。また、治療開始前、開始後6、12ヵ月時点で、各種画像検査で血管病変を評価する。このような治療スケジュールの臨床試験プロトコルが大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会で平成24年4月に承認されて、国立病院機構大阪南医療センターでは当該プロトコルが倫理委員会で審査中である。

A. 研究目的

大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程に再燃する。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用するが、その場合にも治療に難渋することが多く見られる。よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立であり、その治療法の確立が必要である。

大動脈炎症候群の患者血清中のinterleukin-6(IL-6)濃度は疾患活動性と連関すると報告され、IL-6の重要性が示唆されていた (*Circulation*; 100, 55, 1999)。申請者らはヒト化抗IL-6受容体抗体

tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意を取得した上で、阪大病院先進医療審査会の審査を経てtocilizumabによる治療を適応外使用で行い、5症例の全てでプレドニゾロン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来た。また2年以上継続してtocilizumab治療を行った3症例の全症例で画像検査上の肥厚血管退縮が観察されている。

以上を踏まえて、本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して複数の試験者により多施設でtocilizumab治療を施行して有効性と安全性を検討することを目的とする。