

201229001A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹内 勤

平成 25 (2013) 年 3 月

## 目 次

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. 超音波による関節炎評価検査法の確立（第3報） 小池 隆夫	19
2. メタ解析による日本人の関節リウマチ関連遺伝子を用いた個別化の 為の研究 山本 一彦	23
3. 関節リウマチ患者の合併病態の存在が治療方針と治療予後に及ぼす 影響 —IORRA 研究の解析結果より— 山中 寿	26
4. 関節リウマチにおけるバイオフィリー寛解導入療法体系化に関する研究 田中 良哉	29
5. 関節リウマチ患者に対するトシリズマブ使用の最適化に関する研究 —末梢血遺伝子発現プロファイルと種々のバイオマーカーに基づく 治療効果予測— 西本 憲弘	33
6. 「関節リウマチにおける軟骨破壊の病態に関する研究」 関節リウマチによる膝関節破壊に対する生物学的製剤の中長期成績 —コンピューターレントゲン計測支援ソフト(KOACAD)による軟骨破壊 評価— 石黒 直樹	37

7. REAL コホートにおける TNF 阻害薬の安全性と有効性の経年的変化に関する研究 針谷 正祥 .....	41
8. 関節リウマチ生物学的製剤の国内臨床研究のエビデンス整理に関する研究 津谷 喜一郎 .....	46
9. 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 .....	52
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	57
V. 合同研究発表会プログラム .....	79

# I. 構 成 員 名 簿

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金  
 難治性疾患等克服研究事業  
 (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 第二内科 NTT 東日本札幌病院	名誉教授 院 長
	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 1 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 東京医科大学医学総合研究所 (H24.12.1～)	教 授 兼任教授
	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	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	寄附講座 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	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	准教授

## Ⅱ. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
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

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の体系化に関す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。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選択とその予測などのテーマに関して、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する事を目的とした。

生物学的製剤のRAにおける有効性、安全性に関して、日本発のエビデンスが多く集積され、治療方針の決定に役立つ情報となった。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。一方、これらエビデンスは、主として平均罹病期間5～10年の進行期RAに対すて構築されたエビデンスであり、今回、初めて罹病期間2～3年以内の早期RAに対する成績が明らかとなった。その関節破壊進行は進行期の5倍にも及び、それに対して生物学的製剤を使用すべき症例の特徴が示された。臨床的、画像的、バイオオマーカーによる評価法、ならびに効果予測に関するエビデンスも集積され、各製剤の寛解導入後の中止の可能性に関する新たな成績が明らかとなった。

研究分担者

小池隆夫	北海道大学大学院医学 研究科第二内科 NTT 東日本札幌病院
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1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 東京医科大学医学総合研究所
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
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
津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学
井田弘明	久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科

## 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の体系化に関す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、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。

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、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、臨床研究において、関節破壊が早期に急速に進行するという我が国でのエビデンス、早期 RA における生物学的製剤導入の効果、寛解後の生物学的製剤中止に関する新たな報告、を中心に新たな研究成果が報告された。

## B. 方法および結果

### ○コホート研究

1) 山中班員は、IORRA コホートの 2010 年 4 月時点での 5317 例を年齢補正した Charlson's co-morbidity index (CCI) を算出し、高疾患活動性患者のその後の 1 年間の治療内容と活動性の推移を解析した。合併症の内訳は肺疾患 (5.6%)、糖尿病 (4.2%)、消化管潰瘍 (3.1%)、心筋梗塞 (2.5%) 悪性新生物 (2.1%) など、

合併病態が多いほど DAS28、J-HAQ、EQ-5D は悪化した。登録時の CCI が多いほど MTX や生物学的製剤が積極的に投与されず、DAS28、J-HAQ が改善していないことが示された。以上から、RA 患者の 18.3%は合併病態を有し、合併病態の多い患者は高疾患活動性でも十分な治療を受けられず、臨床指標が改善していないことが示された。

2) 針谷班員は、生物学的製剤の安全性に関し、経時的にそれがどのように変化しているかを明らかにするため、REAL コホートに登録された症例の中で、2005 年から 2007 年に TNF 阻害薬を開始した群と 2008 年以降に TNF 阻害薬を開始した群で、比較した。その結果、2008 年群は 2005 年群と比較して、有意に RA の罹病期間が短く、DAS28 (3/CRP) が有意に低く、メトトレキサート (MTX) の使用率が有意に高く、経ロステロイドの使用率は有意に低かった。COX 比例ハザードモデルを用いてベースラインデータで調整した結果、2005 年群に対する 2008 年群の SI 発現リスクは、ハザード比 (HR) 0.42 であった。以上から、SI の発現率低下や低疾患活動性の患者が増加しており、その要因として、医師の患者選択の変化、エビデンス、治療マネージメントの改善、患者教育の進歩、などの可能性が考えられた。

### ○臨床研究

1) 罹病期間と関節破壊の関係：日本で行われた生物学的製剤の 8 つの治験データから、治療介入前の患者背景の中で、罹病期間と van der Hijde modified total sharp score (mTSS) に着目して、両者の関係を統計学的に解析した。2 変量を直線回帰すると、その傾きは 3 で、切片は 30 であったが、3 次曲線回帰すると、より当てはまりの良い回帰となった。罹病期間 2~3 年の傾きは、それ以降の 5 倍にのぼり、2~3 年以降の一年で起こる

関節破壊進行は、早期には 1 年/5=0.2 年、すなわち 2,4 ヶ月で起こる事を示唆した。本邦で初めてこのようなエビデンスが明らかになった意義は大きく、個々のデータを集積したサブ解析が望まれる。

2) 生物学的製剤の早期 RA に対する治療効果：発症 2 年以内の早期 RA を対象とした治験 HOPEFUL-1 のサブ解析：発症 2 年以内、平均罹病期間 0.3 年の MTX ナイーブ症例を対象として、MTX+アダリムマブ(ADA)と MTX+プラセボを 26 週間比較する HOPUFUL-1 試験が行われた。26 週目の寛解ならびに低疾患活動性までの患者割合は、MTX+ADA 群(n=171)でそれぞれ 31%、46%、MTX+プラセボ群(n=163)で 15%、25%で、MTX+ADA 群が優れていた (p<0.001)。構造的寛解も MTX+ADA 群で 62.0%、MTX+プラセボ群で 35.4%であった。ベースライン患者背景で、MTX+ADA と MTX+プラセボの 2 群間で、関節破壊との関連をサブ解析した所、構造的寛解および Clinically-Relevant-Rapid Progression (CRRP)の 2 指標ともに、高疾患活動性以上で両群間に有意差が認められた。以上から、早期 RA に対して、高疾患活動性以上の場合、MTX+ADA が MTX 単独よりも優れ、一方、中疾患活動性以下であれば MTX 単独治療で十分である事が示された。

3) 生物学的製剤中止後の寛解維持に関する研究

a) アバタセプト寛解導入後試中止試験 (ORION 試験):MTX 抵抗例を対象としたアバタセプト (ABT) の後期第 2 相試験に組み入れられた症例の中で、承認に際して ABT 継続の中止を希望する症例を 1 年間観察する ORION 試験の結果が明らかとなった。竹内が研究代表者となり 16 施設、51 例が登録された。52 週後、ABT 中止群 (n=34) では、41.2% (n=14) の症例で寛解が維持された。一方、ABT

を継続投与された群 (n=17) では、寛解維持が 64.7% (n=11) と ABT 中止群に比して高率であったものの、有意差は認めなかった (p=0.014)。年間関節破壊進行度は、ABT 中止群で 0.80、継続群は 0.32 で有意差は認めなかった (p=0.374)。また、52 週の構造的寛解達成は、ABT 中止群で 64.7%、継続群で 70.6%とほぼ同等であった。以上より、アバタセプトによって寛解に達した症例では、約 40% がアバタセプトを中止しても 52 週は寛解が維持され、関節破壊の進行も認められない事が、世界で初めて明らかにされた。

b) 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で、合計 232 例が登録され、組み入れが終了した。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する予定で、本年度は、寛解達成者の TCZ 中止が行われ観察が続けられている。今年度末には、登録症例のベースラインデータの集計が完了し、患者背景が明らかになる。

c) インフリキシマブ (IFX) およびアダリムマブ (ADA) 寛解導入後中止観察研究 (RRR 試験、HONOR 試験)：田中班員を中心に行われた、RRR 試験では、6 ヶ月間低疾患活動性を維持した 114 例で IFX を休薬し、1 年後に 56 例 (49%)、2 年後に 50 例 (44%)、3 年後に 42 例 (37%) が低疾患活動性を維持できた。3 年間休薬維持群では 3 年間の年間 TSS 変化量 ( $\Delta$ TSS)は 0.4 であった。一方、HONOR 試験では、6 ヶ月間寛解を維持した 51 例で ADA 休薬後も DAS28 寛解、低疾患活動性を 1 年間維持した症例は、それぞれ 18 例 (38%)、27 例 (57%) であった。臨床的寛解を維持した全例が構造的寛解を、94%が機能的寛解を 1 年間維持でき

た。RA 患者において MTX とインフリキシマブ（RRR 試験）、アダリムマブ（HONOR 試験）によりタイトコントロールを行い、一定期間寛解を維持すれば、関節破壊の進行なく TNF 阻害薬の休薬が可能であることが示された。

#### 4) 評価法の検討

a) 超音波血流シグナルによる評価法の検討：小池班員は、Treat to Target 治療戦略で重要視されている各種臨床評価項目ならびに間接超音波による評価をアバタセプト治療群で検討した。ABT を投与された 48 例の背景はバイオタイプが 35% であり、MTX 併用は 75%、単剤投与は 15% であった。DAS28、S-DAI、C-DAI は 5 回投与 16 週目頃まで緩やかに改善を認め、その後、長期間に至る改善の維持を認めた。関節超音波検査所見では 24 週頃まで緩やかな血流シグナルの改善を認め、以後、血流シグナルの改善が維持されていた。超音波による血流シグナルの評価が重要である事が、アバタセプト治療群においても確認された。

b) コンピューターレントゲン支援ソフト（KOACAD）による軟骨破壊評価：石黒班員は、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、膝関節炎の有無、膝関節の X 線評価として Larsen grade (LG) と、コンピューターレントゲン計測支援ソフト KOACAD（最小計測可能幅 0.15mm）による関節裂隙計測を行った。開始時関節炎存在群において、最終観察観察時、64% の関節節炎が消失していた。関節炎残存群で 33%、消失群で 10% に LG の増悪があった。KOACAD 計測で 0.3mm 以上の yearly progression は関節炎残存群 75%、消失群 18% に確認された。KOACAD による関節裂隙の計測により Larsen grade より精密に軟骨破

壊を把握することが可能であることが示された。より精密に軟骨破壊を評価し、治療予後を考えることは、手術療法まで含めた、長期に渡る治療戦略を策定する上で重要と考えられる。

#### ○分子遺伝学・分子生物学的研究

1) 山本班員は、新規の遺伝子領域として 9 つの領域（*B3GNT2*、*ANXA3*、*CSF2*、*CD83*、*NFKBIE*、*ARID5B*、*PDE2A-ARAP1*、*PLD4*、*PTPN2*）の SNP が疾患発症に関連していることが明らかにした。さらに、これまで国内外で報告されてきた関節リウマチの発症に関与する 36 遺伝子領域について再評価を行い、今回発見した 9 領域と合わせて 23 遺伝子領域が日本人の発症に関与していることが確認された。

2) 急速関節破壊進行を示す症例の遺伝子解析：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、解析を行ってきた。本年度は、次世代シーケンサーで遺伝子解析を行った。その結果、条件を満たす遺伝子は、10 遺伝子 11 か所のみ抽出された。さらに変異の有無を確かめるため、シーケンスを行い確認したところ、患者で変異のあるホモ、健常兄弟でホモあるいはヘテロである 5 か所のミスセンス変異を確認した。

#### ○臨床免疫・生化学的研究 効果予測に有望な血清バイオマーカーの探索：

1) トシリズマブの効果予測：西本班員は、臨床的パラメーターや各種バイオマーカーによってトシリズマブ(TCZ)の臨床的有効性を予測する因子を同定する事を試みた。罹病期間 5 年未満の RA 患者におけるトシリズマブの関節破壊の進行に対する抑制効果を検討した SAMURAI 研究のデータを用いた。その結果、治療開始前の尿中 C-terminal crosslinking telopeptide (CTX-II) レベル、pyridinoline/deoxypyridinoline 比

(PYD/DPD)、JSN スコア、BMI が 1 年後の骨びらんならびに関節列隙の狭小と相関した。多変量ロジスティック回帰により、CTX-II が 500 以下に比べ 1000 ng/mmol/creatinine 以上の症例、PYD/DPD が中間値より大きい症例、JSN がベースラインで存在する症例、BMI が 18.5 以下の症例で骨びらんならびに関節列隙が有意に進行した。これらのリスクを有する症例に対するトシリズマブの効果はコントロール群と比較すると、トシリズマブ群はコントロール群に比べて Sharp スコアの増加は有意に少なかった。以上より、治療開始前に上記のリスク因子（尿中 CTX-II 高値、PYD/DPD 高値、JSN の存在、BMI 低値）を有する症例においてトシリズマブのメリットが発揮される事が示された。

- 2) 血中サイトカイン測定：竹内を中心に IFX 増量の RISING 試験サブ解析ならびに慶應の早期関節炎コホート SAKURA を基に、血中サイトカイン測定の臨床的意義を検討した。平均罹病期間 6~8 年の RISING 試験サブ解析では、インフリキシマブトラフ値が  $1 \mu\text{g/ml}$  以上と最低有効血中濃度を超えていた場合、それに加えて血中の IL-6 値が  $10\text{pg/ml}$  以下となれば、それを超える場合に比べ臨床的寛解達成率が高い事が示された。一方、平均罹病期間 0.4 ヶ月の MTX ナイーブ早期 RA コホート SAKURA では、MTX 治療によって有意に低下する血中サイトカインは IL-6 であり、IL-6 の低下は関節破壊進行の抑制と関連する事が示された。特に、関節破壊進行の指標として CRRP をとると、血中 IL-6 濃度  $4\text{pg/ml}$  が、感度、特異度ともに優れたカットオフ値である事が示された。

○医療経済学的アプローチ：津谷班員を中心に、WHO の International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)、日本の UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) と

JapicCTI、の 3 つの臨床試験検索サイトを利用し、日本で RA に適応のある 6 種類の生物学的製剤について、国内の RA 臨床試験 (Phase 3, 4) を検索した。6 剤合わせて 64 件の臨床試験が見つかった。終了済みのものは 17 件、進行中のものは 14 件、参加者募集中のものは 26 件、参加者募集前のものは 6 件、状況不明のものは 1 件であった。各臨床試験の research question は、増量、休薬、スイッチ、レスキュー、実臨床、その他の 6 つに分類可能であった。2014 年前後までには終了予定とされるものも進行中であり、今後少しずつエビデンスが蓄積されていくと思われる。

### 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。一方、これらエビデンスは、主として平均罹病期間 5~10 年の進行期 RA に対して構築されたエビデンスであり、今回、初めて罹病期間 2~3 年以内の早期 RA に対する成績が明らかとなった。その関節破壊進行は進行期の 5 倍にも及び、それに対する対策が求められる。臨床的画像的、バイオマーカーによる評価法、ならびに効果予測に関するエビデンスも集積され、今回新たにアバタセプト寛解導入後の中止の可能性に関する新たな成績が明らかとなった。これらの情報を基に、個々の症例に適した生物学的製剤の使用法を構築する必要がある。

### D. 健康危険情報

特になし

### E. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, and Vlahos B. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity and safety in Japanese subjects with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* in press.
2. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, and JBASIC. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, JESMR study. *Ann Rheum Dis* in press.
3. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Hartmut K, Vipin A, and Tanaka Y. Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early RA; the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* in press.
4. Nakajima A, Saitoh K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, and Yamanaka H. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheum* in press.
5. Takeuchi T, Harigaya M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Ohba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* online September 14, 2012.
6. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and The Japan Abatacept Study Group. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate. *Mod Rheum* on line June 12, 2012.
7. 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 Rheum*, 22:186-94, 2012.
8. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, and Yamanaka H. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheum*, 22:327-338, 2012.
9. Tanaka Y, Harigaya M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M,

- Ohba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-FORTH study group. Golimumab, a human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis*, 71:817-24, 2012.
10. Koike T, Harigaya M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, and Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: post marketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheum* 22:498-508, 2012.
  11. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, and Koike T. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintain efficacious trough level of infliximab was associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis*, 71:1583-85, 2012.
  12. Takeuchi T and Kameda H. What is the future of CCR5 antagonists? *Arthritis Research and Therapy* 14: R11, 2012.
  13. Harigai M, Takeuchi T, Tanaka Y, Matsubara T, Yamanaka H, and Miyasaka N. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheum* 22: 814-22, 2012.
  14. Niki Y, Takeuchi T, Nakayama M, Nagasawa H, Kurasawa T, Yamada H, Toyama Y, and Miyamoto T. Clinical Significance of Cartilage Biomarkers for Monitoring Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-TNF Therapy. *PLoS ONE* 7:e37447, 2012.
  15. Sakai R, Nagasawa H, Nishi E, Okuyama A, Takei H, Kurasawa T, Kondo T, Nishimura K, Shirai Y, Ito T, Kameda H, Takeuchi T, and Amano K. Successful treatment of adult-onset Still's disease with tocilizumab monotherapy: two case reports with literature review. *Clin Rheum* 31:569-74, 2012.
2. 学会発表
1. Tsutomu Takeuchi: EiR schools in systemic autoimmunity: Excellence in Rheumatology, Faculty member. Spain(Madrid). 2012.1.25
  2. Tsutomu Takeuchi: Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis-Experience in Japan (SAMURAI & REACTION). Taiwan Actemua Launch Symposium Taiwan(Taipei). 2012.2.18
  3. Tsutomu Takeuchi: Japan & Global T2T update~Highlight of initiatives & What's the next step? 2012 Korea-Japan T2T joint Meeting Korea(Seoul) 2012.2.24
  4. Tsutomu Takeuchi: Th17 cells and their role in chronic inflammation. Chairman. Advances in Targeted Therapies. Italy 2012.3.30
  5. Tsutomu Takeuchi: Japanese PMS: Safety and efficacy from large population. 8th International congress on Autoimmunity. Granada, Spain. 2012.5.11
  6. Keiko Yoshimoto, Maiko Tanaka, Masako Kojima, Hideko Ogata, Katsuya Suzuki, Hideto Kameda, Tohru Abe, Tsutomu Takeuchi: BAFF

SIGNALING IS ABNORMALLY REGULATED THROUGH JAK PATHWAYS IN PERIPHERAL MONOCYTES IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.

7. Tsutomu Takeuchi, Masayoshi Harigai, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Minoru Kanazawa, Yoshinori Murakami, Toru Yoshinari, Daniel Baker, Nobuyuki Miyasaka, Takao Koike. Golimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, administered subcutaneously every four weeks as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy: 52-week results of clinical, radiographic and pharmacokinetic assessments. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
8. Tsuneo Kondo, Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Hideto Kameda, Koichi Amano, Tsutomu Takeuchi: DECREASED PERIPHERAL CD3 ZETA CHAIN EXPRESSION IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS CAN BE RESTORED BY VARIOUS BIOLOGIC DMARDS AND METHOTREXATE. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
9. Hideto Kameda, Katsuaki Kanbe, Eri Sato, Yukitaka Ueki, Kazuyoshi Saito, Shouhei Nagaoka, Toshihiko Hidaka, Tatsuya Atsumi, Michishi Tsukano, Tsuyoshi Kasama, Shunichi Shiozawa, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Tsutomu Takeuchi : CONTINUATION / DISCONTINUATION OF METHOTREXATE AND CLINICAL RESPONSE TO ETANERCEPT DETERMINE THE RADIOGRAPHIC PROGRESSION/REPAIR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A SUBANALYSIS OF 52-WEEK RESULTS FROM THE JESMR STUDY. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
10. Tsukasa Matsubara, Hiroshi Inoue, Mitsuhiro Iwahashi, Akira Yamazaki, Tsutomu Takeuchi: A MULTI-CENTER, DOUBLE-DUMMY, DOUBLE-BLIND STUDY OF SUBCUTANEOUS (SC) ABATACEPT (ABA) COMPARED WITH INTRAVENEOUS (IV) ABA IN JAPANESE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH INADEQUATE RESPONSE TO METHOTREXATE. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
11. Takahiko Kurasawa, Hayato Nagasawa, Koichi Amano, Tsutomu Takeuchi, Hideto Kameda: THE ADDITION OF ANOTHER DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUG TO METHOTREXATE IN PLACE OF INFLIXIMAB IMPROVES THE RATE OF INFLIXIMAB-FREE SUSTAINED REMISSION. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
12. Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Hidekata Yasuoka, Noriyuki Seta, Hideto Kameda, Masataka Kuwana and Tsutomu Takeuchi: Lack of Additive Benefits of Concomitant Methotrexate Use to Tocilizumab Monotherapy for Rheumatoid Arthritis in Daily Clinical Practice. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
13. Hideto Kameda, Takahiko Kurasawa, Hayato Nagasawa, Koichi Amano and Tsutomu Takeuchi: The Addition of

- Another Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug to Methotrexate in Place of Infliximab Reduces the Flare Rate During 2 Years After Infliximab Discontinuation in Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
14. Tsutomu Takeuchi, Tsukasa Matsubara, Shuji Ohta, Masaya Mukai, Koichi Amano, Shigeto Tohma, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka and Nobuyuki Miyasaka: Abatacept Biologic-Free Remission Study in Established Rheumatoid Arthritis Patients. Orion Study. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
15. Tsutomu Takeuchi, Kazuhiko Yamamoto, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Yoshiya Tanaka, Katsumi Eguchi, Akira Watanabe, Hideki Origasa, Toshiharu Shoji, Nobuyuki Miyasaka and Takao Koike: Clinical Response At 12 Weeks Predicts Long-Term Remission and the Extent of Radiographic Progression in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Certolizumab Pegol with and without Methotrexate Coadministration. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
16. Tsutomu Takeuchi, Masayoshi Harigai, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Minoru Kanazawa, Yoshinori Murakami, Toru Yoshinari, Daniel Baker, Nobuyuki Miyasaka and Takao Koike: Golimumab, A Human Anti-TNF Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously Every Four Weeks As Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy: Week 104 Results of Clinical, Radiographic and Safety Assessments. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
17. Yoshiya Tanaka, Masayoshi Harigai, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Yutaka Ishii, Daniel Baker, Nobuyuki Miyasaka and Takao Koike: Prevention of Joint Destruction in Patients with High Disease Activity or High C-Reactive Protein. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
18. Naoshi Nishina, Hideto Kameda, Yuko Kaneko, Masataka Kuwana and Tsutomu Takeuchi: Interleukin-6 As a Biomarker for the Clinical and Radiological Effectiveness of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
19. Masako Tsukamoto, Yosuke Hashimoto, Tatsuhiro Ohshige, Keiko Yoshimoto, Yuko Kaneko, Hideto Kameda and Tsutomu Takeuchi: Fcγ Receptor IIIb Polymorphism Is Associated with Injection Reaction to Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
- F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得  
特になし
  2. 実用新案登録  
特になし
  3. その他  
特になし

### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

超音波による関節炎評価検査法の確立（第3報）

研究分担者 小池 隆夫 北海道大学 名誉教授、NTT 東日本札幌病院 院長  
研究協力者 谷村 一秀 北海道内科リウマチ科病院 院長

研究要旨

関節リウマチ（RA）の治療は有効性の評価をもとに、寛解を目標とした徹底した治療が重要である。現在、我が国の RA 治療において、炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤は 6 剤が認可、販売されている。今回、新たに市場導入された ABT の臨床的特性を検討することで、生物学的製剤の使い分けに関節超音波検査が寄与する役割を検討した。ABT は臨床的には即効的ではないが、可能な限り MTX を併用することで長期的寛解の維持が可能であった。また画像との整合性の高い薬剤だと思われた。現在市販されている生物学的製剤 5 剤の比較において、反応性の違いが認められた。早期に DAS28 が改善する薬剤や、緩やかに改善するなど各薬剤に特徴的所見が見られた。また関節超音波検査においても、早期から改善する薬剤、緩やかに改善する薬剤、改善後維持する薬剤等が認められたが、臨床所見と超音波所見が一致していない例も多く、血流の残存は関節破壊の予測因子となることが報告されており、関節超音波などの関節評価も取り入れる事が重要である。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の治療は T2T に提唱されるような有効性評価をもとにした徹底した治療が重要であり、RA は早期に診断し、早期から生物学的製剤を用いて疾患活動性を強力にコントロールする事で寛解を導くことが可能になると推測されている。これまでの 2 報において、2010 年 ACR/EULAR 新 RA 分類基準を用いた診断の補助診断として、関節超音波検査法は画像的見地から滑膜炎の存在とその持続を証明する事ができ、RA 診断に有用であることを報告した。また生物学的製剤治療開始後の関節破壊抑制など治療評価への役割も検討し、IFX、ETN、ADA、TCZ の投与を受けた患者の臨床評価（DAS28）と関節超音波検査法を経時的に測定し、両評価法の整合性を検証してきた。現在、我が国の RA 治療において、炎症性サイトカインをターゲットとした生物学的製剤は 6 剤が認可、販売されている。今回、新たに市場導入され

た ABT の臨床的特性を検討することで、生物学的製剤の使い分けに関節超音波検査が寄与する役割を検討する事を目的とした。

EUP-L34P、HITACHI、超音波断層装置（HITACHI AVIUS、HITACHI）を使用した。両手指 MCP 関節、PIP 関節の合計 20 関節を観察対象とした。血流シグナルは、本体に装備する Vascularity mode を用い、寸法を床評価（DAS28）と関節超音波検査法を経時的に測定し、両評価法の整合性を検証してきた。現在、我が国の RA 治療において、炎症性サイトカインをターゲットとした生物学的製剤は 6 剤が認可、販売されている。今回、新たに市場導入された ABT の臨床的特性を検討することで、生物学的製剤の使い分けに関節超音波検査が寄与する役割を検討する事を目的とした。

B. 研究方法

本研究は病院倫理委員会で承認され、全症例

に同意を取得している。

使用機器は 13MHz リニア型探触子 (HITACHI EUP-L34P、HITACHI)、超音波断層装置 (HITACHI AVIUS、HITACHI) を使用した。両手指 MCP 関節、PIP 関節の合計 20 関節を観察対象とした。血流シグナルは、本体に装備する Vascularity mode を用い、寸法を固定した方形 ROI 内の血流ピクセルを算定し、個々の合算血流を関節血流値 T-Vs (Total Vascularity) とした。

ABT を投与された 48 例について患者背景、DAS28、S-DAI、C-DAI を用いて有用性の検討を行い、投与期間と疾患活動性の推移について評価した。治療経過での関節超音波検査所見の推移、ABT の安全性について検討を加えた。さらに 5 剤の生物学的製剤 (IFX、ETN、ADA、TCZ、ABT) ごとに特性の比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は病院倫理委員会で承認され、全症例に同意を取得している。

## C. 研究結果

### ①結果 1

ABT 投与例の患者の背景は、第一選択使用例が 37.5% であり、MTX 併用は 75.0%、単剤投与は 15.0% であった。DAS28 は 5 回投与 16 週目頃まで緩やかに改善を認め、その後、長期間に至る改善の維持を認めた。罹患関節における関節超音波検査所見でも同様であり、24 週頃まで緩やかな血流シグナルの改善を認め、以後、血流シグナルの改善が維持され再燃、悪化は認められなかった。MTX 併用群と非併用群では DAS28、関節超音波とも併用群に効果、有効性を維持する例が有意に多く認められた。ABT の第一選択薬群と切替群では DAS28、関節超音波の反応性に差異は認められなかった。関節超音波の血流シグナルは切替群の高値例でも 36 週以降で有意に改善が認められた。また一度寛解基準に達成すると長期間にわたり維持されている症例が多かった。16 週以降に臨床的寛解と血流シグナ

ル消失率の一致例が多く認められた。副作用による中止例は 10% であり、他の生物学的製剤に比較し少なかった。

### ②結果 2

DAS28 は抗 TNF 製剤では早期より改善を認めた。関節超音波の血流シグナルの推移は ETN、IFX の順に 8 週までには早期改善を認めたが、TCZ、ADA、ABT は 16 週から 24 週以降に改善を認めた。ENT では改善後再燃する例が認められたが、TCZ、ABT は改善後は維持し、再燃は見られなかった。DAS28 と関節超音波との整合性については IFX、ETN、ABT は画像との一致例が多いが、ADA は DAS28 に比較し画像改善例が多く、TCZ は DAS28 が改善している症例でも、関節超音波所見に改善が見られない症例が存在した。

## D. 考察

ABT 投与例の特性としては、DAS28 評価は 16 週目頃までかけて緩やかに改善し、寛解基準までの低下は認めなかったが、その後、長期間に至る低疾患活動性の維持を認めた。関節超音波による画像評価も同様に認められ、24 週頃まで緩やかに改善し、その後持続していた。また MTX 併用の方がより効果が高く、第一選択薬投与に限らず、他剤に抵抗性の RA に対しての切替例においても、第一選択薬と同様の有効性を示し差異は認められなかった。ABT の特徴としては、臨床的には即効的ではないが、可能な限り MTX を併用することで長期的寛解の維持が可能であった。また画像との整合性の高い薬剤だと思われた。他の生物学的製剤に比べ、感染症やアレルギー等の副作用が少なく、安全に投与できると思われた。

現在市販されている生物学的製剤 5 剤の比較において、反応性の違いが認められた。早期に DAS28 が改善する薬剤や、緩やかに改善するなど各薬剤に特徴的所見が見られた。また関節超音波検査においても、早期から改善する薬剤、緩やかに改善する薬剤、改善後

維持する薬剤等が認められたが、臨床所見と超音波所見が一致していないケースも多く、活動性評価を臨床的評価にのみ頼るのは危険であることが示唆された。血流の残存は関節破壊の予測因子となることが報告されており、臨床評価だけではなく、関節超音波などの関節評価も取り入れる事が重要である。

## E. 結論

各生物学的製剤には効果発現には特徴があり、DAS28 評価含めた臨床所見や関節超音波検査での血流シグナルの改善する時期、持続性についてなど差異が認められた。RA の薬物治療では、臨床的評価法だけではなく、関節超音波検査を施行し、関節内の病態を知り、関節破壊の進展を予測、評価しながら薬剤を選択すべきである。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis.* 71(9):1583-5.2012

Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse

events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis;* 71(11):1820-6. 2012

Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasawa K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res;*64(8):1125-34. 2012

Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese postmarketing surveillance study. *Rheumatol Int.* 32(6):1617-24. 2012

Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 32(6):1511-9. 2012

Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T,

Yoshinari T, Baker D; the GO-FORTH Study Group. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis.* 71(6):817-24, 2012

Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol.* 22(4):498-508, 2012

Kamishima T, Kato M, Atsumi T, Koike T, Onodera Y, Terae S. Contrast-enhanced whole body joint MR Imaging in rheumatoid patients on tumour necrosis factor-alpha agents: a pilot study to evaluate novel scoring system for MR synovitis  
*Clin Exp Rheumatol.* 31(1):154, 2013

Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T.

Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint  
*Rheumatology(Oxford),* 2012(in press)

Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harugau M.

A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological

disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology.  
*Mod Rheumatol.*2012(in press)

Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N.

Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs.  
*Mod Rheumatol.* 2012(in press)

## 2.学会発表

Koike,T. "Catastrophic Antiphospholipid Syndrome;CAPS", Manila,Filipin, Asian Lupus Summit 2012, November 29, 2012

Koike,T. "New Concepts in Antiphospholipid syndrome", Manila, Filipin, Asian Lupus Summit 2012, November 30, 2012

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし