

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

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

研究分担者 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
研究協力者 ¹⁾高地 雄太、²⁾岡田 随象、³⁾三森 経世、⁴⁾山中 寿 GARNET コンソーシアム
¹⁾理化学研究所ゲノム医科学研究センター・自己免疫疾患研究チーム 上級研究員
²⁾ハーバード大学医学部ブリガムアンドウィメンズ病院リウマチ免疫アレルギー部門 研究員
³⁾京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授
⁴⁾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

研究要旨

関節リウマチの個別化医療を推進するためには、個人の遺伝子の違い、すなわち遺伝子多型の情報を集積し、個人によるそれらの遺伝子多型の状況を測定することにより、疾患の重症度、タイプ、予後、それぞれの治療薬の反応性、副作用などを予測することが重要な方向性の一つとなる。またこれらの遺伝子多型には、民族による違いがあり、欧米人のデータだけでなく我が国独自の遺伝子多型のカタログを作成する必要がある。そこで国内で行われた最近のゲノムワイド関連解析のデータを統合し、より多くの関連遺伝子多型を検討し、今後の個別化医療の方向性を検討した。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)に対する予後予測、重症度の把握、生物学的製剤の作用機序や効果、副作用を予見し、より個別化した医療を行うには、ゲノム情報が重要な役割を果たすと期待されている。その為には、できる限り RA に関連する疾患関連遺伝子多型をリスト化することが重要である。これまで、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって RA 発症に関連する遺伝因子が国内外の研究グループより複数報告されてきた。しかし、方法論の限界などを含めて、未だ十分な遺伝子が見出されていない可能性が高い。そこで GWAS のメタ解析を行うことにより包括的な遺伝因子探索を行い、日本人における RA 関連遺伝子の再検討を行い、これを用いた個別化の可能性を検討した。

B. 方法

理化学研究所・東京大学、京都大学および東京女子医科大学を中心に、これまで日本人で行われた 3 つの GWAS データを用いて、RA の患者集団 4,074 人と非患者集団 16,891 人について、ヒトゲノム全体に分布する一塩基多型 (SNP: Single-nucleotide polymorphism) を対象に、その頻度を統計学的に比較検討し、RA の発症と関連している SNP を探索した。p 値がゲノムワイドの有意水準に達しなかったサブローカスについては、これらを追認解析用の患者、健常者集団で再検討した。これらを用いて、患者集団の個別化の試みを試行した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノムを用いた解析を含むことから、ヒトゲノム解析・遺伝子解析に関する倫理指針に則り、倫理委員会の審査を経た上で、研究を遂行した。

C. 結果

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なった。これらの遺伝子領域に存在する遺伝子の多くは、リンパ球などの免疫系の細胞で発現しており、免疫担当細胞での機能の変異を通じて疾患発症、治療効果の違いに関わっていると考えられた。例えば、PTPN2 は蛋白質チロシンフォスファターゼの一つで、細胞の分化、増殖など幅広い働きをする可能性があるが、特に JAK/STAT のパスウェイにも関与していると考えられている。

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。さらに、同様な解析で明らかになった欧米人の RA 関連遺伝子との相違も検討した。現在、これらの遺伝子多型を用いた RA の個別化の試行を進めている。

D. 考察

今回明らかになった複数の遺伝因子に加え、日本人の RA 発症に関係する遺伝子変異を組み合わせて解析することによって、患者個人の病因・病態に即した生物学的製剤など治療法の選択が可能になると期待される。

E. 結論

このような研究を進めることで、それぞれの個人にとって副作用の少ない、より効果的な治療法の選択とより効果的な新しい治療薬の開発へ繋げることが期待される。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, Yamamoto K. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet*. 2012;44(5):511-6.

2. 学会発表

1. Shoda H, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Okamoto A, Okamura T, Yamamoto K 「Impaired homeostatic balance between autoantigen BiP-specific effector and regulatory T cells in Rheumatoid arthritis」日本免疫学会 2012.
2. Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yanai A, Sumitomo S, Shoda H, Tamura T, Yoshida H, Yamamoto K 「A novel IL-27 signaling pathway mediated by Egr-2 regulates IL-10 production in naïve T cells」日本免疫学会 2012.
3. Okamoto A, Fujio K, Ishigaki K, Okamura T, Yamamoto K 「Tofacitinib induces CD4⁺ CD25⁻ LAG3⁺ regulatory T cells in vivo and the expression of Egr2 in CD4⁺ T cells *in vitro*」日本免疫学会 2012.

4. Eri T, Kawahata K, Imamura M, Kanzaki T, Akahira R, Michishita K, Dohi M, Tokuhisa T, Yamamoto K
「Lymphopenia-Induced Proliferation Triggers the Development of Follicular Helper T Cells Which Have a Distinctive Ontogeny and Critical Role in Breaking B Cell Tolerance」日本免疫学会 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

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

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—

研究分担者 山中 寿 東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ痛風センター 所長

研究協力者 中島亜矢子 東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ痛風センター 准教授

研究要旨

関節リウマチ（RA）の治療は近年目覚ましい進歩を遂げたが、合併病態の存在により十分な治療が受けられない患者の予後を IORRA コホートを用いて検討した。その結果、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。合併病態の克服が今後の RA 治療の進歩に必須であることが示された。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の治療は生物学的製剤の登場や十分量のメトトレキサート（MTX）が認められたことで近年目覚ましい進歩を遂げ、寛解に導入できる例も増えた。しかしながら、臨床現場においては、様々な合併病態により MTX や生物学的製剤の導入が困難な患者も多く遭遇する。しかしながら、その実態、特に合併症を有する患者の治療が予後に及ぼす影響についてはほとんど検討されていない。

B. 研究方法

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで実施中の IORRA コホートにおいて 2010 年 4 月時の 5,317 例の年齢補正した Charlson's Comorbidity Index (CCI_A) を算出し、CCI_A と疾患活動性の関係を検討した（横断的研究）。次にその時点で高疾患活動性（DAS28 > 5.1）の患者のその後 1 年間の治療内容と臨床指標の変化を CCI_A 別に解析した（縦断的研究）。

（倫理面への配慮）

IORRA は毎回、実施時に書面による患者

の同意を取得して行っている。解析は連結不可能匿名化の上行っており、個人情報と同定されることはない。

C. 研究結果

1. 横断的研究

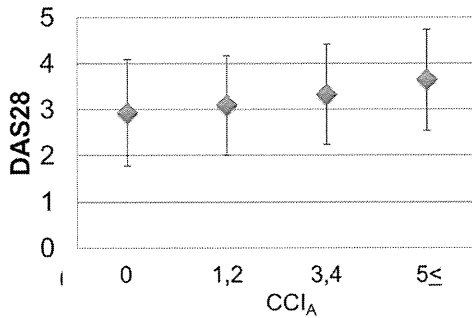
2010 年 4 月において RA 患者 5,317 例中 975 例（18.3%）が少なくとも一つの合併病態を有していた。内訳は肺疾患（5.6%）、糖尿病（4.2%）、消化管潰瘍（3.1%）、心筋梗塞（2.5%）、悪性新生物（2.1%）などであった（表 1）。

表 1：合併病態の内訳

Diseases	%
Pulmonary diseases	5.6
Interstitial lung disease	(2.4)
Diabetes mellitus	4.2
Peptic ulcer diseases	3.1
Myocardial infarction	2.5
Malignancies	2.1
Liver disease	1.5
Peripheral vascular disease	1.4
Renal disease	1.3
Cerebro-vascular diseases	0.8
Congestive hear failure	0.8
Hemiplegia or paraplegia	0.2
Patients with any comorbidities	18.3

合併病態が患者の疾患活動性に及ぼす影響を調べたところ、CCI_Aが多いほど DAS28 (図1)、J-HAQ、EQ-5D は悪化した。

図 1 : CCI_A と DAS28 で示す疾患活動性



2. 縦断的研究

2010年4月で高疾患活動性だった267例を1年間観察し、CCI_A別にDAS28、J-HAQ、MTX服用率と服用量、生物学的製剤使用率を検討するした。その結果、登録時のCCI_A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(表2、図2、3)。

表 2 : Baseline CCI_A とその後1年間の治療、疾患活動性の変化

	Baseline CCI _A			
	0 n=38	1,2 n=122	3,4 n=88	5< n=19
Change of DAS28	-2.03**	-1.38**	-1.06**	-0.84*
Change of J-HAQ	-0.576**	-0.177**	-0.06	-0.118
Change of MTX use (%)	18.4 ^s	7.3 ^s	0	0
Change of MTX dose (mg/w)	1.95**	0.45**	0.39	0.3
Change of Biologics use (%)	21.1*	13.1**	5.7	0

図 2 : Baseline CCI_A とその後1年間の疾患活動性の変化

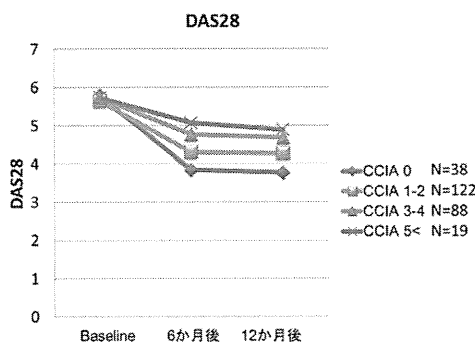
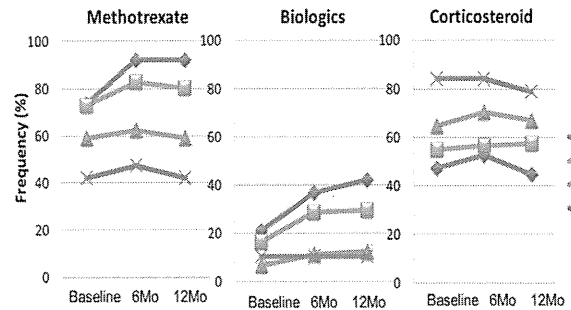


図 3 : Baseline CCI_A とその後1年間の薬剤使用率の変化



D. 考察

RA患者は多くの合併病態を有すること、RA疾患活動性に関わらず、身体機能障害は合併病態の重症度により進行することなどは従来から報告があるが、生物学的製剤の時代になってからの報告はない。我々は合併病態の有無が予後に及ぼす影響をIORRAコホートをを用いて検証した。1987年に提唱され、生命予後に関係する可能性のある合併病態を評価する方法であるCharlson's Comorbidity Index (CCI) は(Charlson M et al. J Chron Dis 1987;40:373-383)を用いた検討により、合併病態を多く有する症例ほどMTXや生物学的製剤が十分に使えず、逆に副腎皮質ステロイドの投与が多い事、つまり合併病態が多いと積極的な治療が行われず、予後の改善も乏しいことが示された。

E. 結論

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。合併病態の克服が今後のRA治療の進歩に必須であることが示された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中

2. 学会発表

1. A. Nakajima, E. Inoue, A. Kobayashi, E. Sato, K. Shidara, D. Hoshi, N. Sugimoto, Y. Seto, E. Tanaka, A. Taniguchi, S. Momohara, H. Yamanaka. Impact of comorbidities on both disease activity and treatment strategy in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the IORRA cohort database. EULAR 2012(Berlin, 6-9 June, 2012)

H. 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

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

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

研究分担者 田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
研究協力者 齋藤 和義 産業医科大学医学部第1内科学講座 准教授
研究協力者 平田信太郎 産業医科大学病院病理・臨床検査・輸血部 講師

研究要旨

関節リウマチ（RA）の治療では、メトトレキサート（MTX）とTNFを標的とした生物学的製剤の併用により、治療目標は、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へとパラダイムシフトした。次の目標として、生物学的製剤（バイオ）フリー寛解を目指す試みが国内外でなされている。本年度は、TNF抗体インフリキシマブで寛解誘導・維持したRA患者を対象としたRRR研究の3年間のバイオフィリー寛解、および、TNF抗体アダリムマブを用いた同様の試験であるHONOR研究の1年間のバイオフィリー寛解の可能性を検討した。その結果、RA患者においてMTXとインフリキシマブ（RRR試験）では、インフリキシマブを休薬し、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。アダリムマブを休薬し得た51例のうち47例について、18例（38%）がDAS28寛解を1年間維持した。休薬後の寛解維持に関与する因子として、休薬時DAS28低値が抽出され、cut-off値は2.16であった。以上より、TNF阻害薬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、構造的、機能的障害の進行なくTNF阻害薬の休薬が可能であることが示された。以上より、TNF阻害薬によるRAの新たな治療体系の構築に関する有用性が示された。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の治療では、メトトレキサート（MTX）とTNFを標的とした生物学的製剤の併用により、治療目標は、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へとパラダイムシフトした。次の目標として、生物学的製剤（バイオ）フリー寛解を目指す試みが国内外でなされている。本研究では、RAに於けるTNF阻害薬により寛解導入後のバイオフィリー寛解導入療法の体系化を目的とする。本年度は、TNF抗体インフリキシマブで寛解誘導・維持したRA患者を対象としたRRR研究の3年間のバイオフィリー寛解、および、TNF抗体アダリムマブを用いた同様の試験であるHONOR研究の1年間のバイオフィリー寛解の可能性を検討した。

B. 研究方法

RAと診断され、MTXに治療抵抗性の症例に対してインフリキシマブで治療し、低疾患活動性（DAS28<3.2）を24週以上持続した114例に対して、インフリキシマブを休薬した（RRR試験；UMIN00002110）。今回、休薬後3年間の低疾患活動性維持ならびに構造的寛解を副次的評価とした。同様に、MTX治療抵抗性のRA症例をアダリムマブで治療し、寛解（DAS28<2.6）を24週以上持続した51例に対して、アダリムマブを休薬した（HONOR試験；UMIN R000007876）。今回、休薬後1年間の低疾患活動性維持ならびに構造的寛解を副次的評価とした。RRRは参加26施設、HONORは本施設において倫理委員会またはIRBで承認された。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

(1) RRR 試験: インフリキシマブを休薬し、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年間休薬維持できた因子に関して、休薬を1年間維持できなかった群を対象に単変量ロジスティック回帰を行った結果、年齢が若い、罹病期間が短い、インフリキシマブ休薬時の DAS28 が低いことが抽出された。3年間関節 X 線評価が可能だった 19 例について関節破壊の進行を TSS にて評価した結果、3年間休薬維持群では3年間の年間 TSS 変化量 (Δ TSS) は 0.4 であった。

(2) HONOR 試験: アダリムマブを休薬し得た 51 例のうち 47 例について、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。再燃後にアダリムマブを再投与した 10 例中、9 例で半年以内に低疾患活動性に導入できた。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1年間寛解維持率は 55%対 28%と深い寛解群で有意に高かった。ま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。

D. 考察

海外における TNF 阻害薬の寛解後中止の可能性を検討した BeSt 試験や OPTION 試験

では、平均罹病期間は 0.5 年以下の早期症例を対象としているが、本報告の RRR 試験、HONOR 試験共に罹病期間は 6-7 年と長く、通常の実臨床で経験するような RA 患者に於けるバイオフィリー寛解の可能性が示された。また、ロジスティック解析により TNF 阻害薬休薬後の寛解維持に関与する因子として休薬時 DAS28 低値が抽出され、深い寛解群で有意に高く、バイオフィリー寛解を得るためにはタイトコントロールの必要性が示された。一方、バイオフィリー寛解に入れば、構造的寛解、機能的寛解も維持できる可能性が示され、長期安全性や医療経済的な側面からも有意義な結果であると考えられた。

E. 結論

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、構造的、機能的障害の進行なく TNF 阻害薬の休薬が可能であることが示された。以上より、TNF 阻害薬による RA の新たな治療体系の構築に関する有用性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal? Ann Rheum Dis (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. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. Ann Rheum Dis (in press)

3. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba 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* (in press)
4. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA and the ORAL Scan investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12 month data from a 24 month Phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* (in press)
5. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Mitasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Baker D & the GO-FORTH study group. Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination with methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 817-824
6. Sawamukai N, Satake A, Schmidt AM, Lamborn IT, Tanaka Y, Kambayashi T. Cell autonomous role of TGF β and IL-2 receptor in CD4+ and CD8+ inducible regulatory T cell generation during graft-versus-host disease. *Blood* (2012) 119: 5575-83
7. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida s, Akama H, Kupper H, Aprora V, Tanaka Y. Adalimumab a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* (in press)
8. Iwata S, Yamaoka K, Niuro H, Nakano K, Wang S-P, Akashi K, Tanaka Y. Amplification of toll-like receptor-mediated signaling through Syk in human B cell activation. *J Allergy Clin Immunol* (2012) 129, 1594-1601
9. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Tanaka Y. B-cell or T-cell-dominant recurrence after rituximab therapy in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 1749-1750
10. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoaka K. In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, i70-i74
11. Iwata S, Saito K, Hirata S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocyte in a patients with IgG4-related disease after corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 2058-2059
12. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, Bingham III CO, Ashrafzadeh A, Travers H, Safa-Leathers S, Kumar S, Dummer W. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with active

rheumatoid arthritis with an inadequate response to at least one TNF inhibitor: results from the phase III SCRIPT trial. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 360-370

13. Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, Fukuyo S, Zhang X, Nakano K, Okada Y, Tanaka Y. IL-1 β induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt5a/Ror2 pathway. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 3355-3363
14. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Saito K, Ohishi M, Miyahara H, Tanaka S, Ishi K, Yoshimatsu H, Tanaka Y. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 1790-1798

2. 学会発表

1. Y. Tanaka. The Maximization of Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. The 8th International Congress on Autoimmunity, Granada, Spain. May/2012

2. Y. Tanaka. Treatment of SLE with biologics. The 15th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, APLAR 2012, Dead Sea, Jordan, Sep/2012

3. Y. Tanaka, S Hirata, S Fukuyo, M Nawata, S Kubo, K Yamaoka, K Saito. Discontinuation of Adalimumab without Functional and Radiographic Damage Progression After Achieving Sustained Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis (the HONOR study): 1-Year Results. The 78th Annual Congress of American College of Rheumatology, 2012, Washington DC, USA, Nov/2012

H. 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

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

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—

研究分担者 西本 憲弘 和歌山県立医科大学免疫制御学講座 教授（～平成 24 年 11 月）
東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門（同年 12 月～）
研究協力者 村上 美帆、松谷 隆治 和歌山県立医科大学免疫制御学講座
中村 誠二、谷野 元彦、的場 亮 DNA チップ研究所

研究要旨

生物学的製剤は、既存抗リウマチ薬では治療が困難な症例に限って使用すべきであると考えられる。関節リウマチ患者に対するトシリズマブ使用の最適化を行うために、既存抗リウマチ薬では構造的寛解を達成できない患者を、治療開始前の種々のバイオマーカーや臨床スコア、代謝マーカーなどを用いて識別するとともに、それらの関節破壊のリスク因子を有する患者に対するトシリズマブの効果を検討した。治療開始前の尿中 C-terminal crosslinking telopeptide (CTX-II) レベル、pyridinoline/deoxypyridinoline 比 (PYD/DPD)、関節列隙の狭小化 (JSN) スコア、Body Mass Index (BMI) が 1 年後の骨びらんと関節列隙の狭小と相関し、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と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し、トシリズマブ群はコントロール群に比べて Sharp スコアの増加が有意に少なかった。トシリズマブ使用群において、1 年後の Sharp スコアの増加に寄与する因子を検討したところ、治療開始後 12 週間での MMP-3 の低下、CRP の陰性化、ならびに N-peptide of type IIA procollagen (P II ANP) の低下が独立した因子として抽出され、低下度が大きいほど、関節破壊の進行が抑制された。これらのバイオマーカーを用いることでトシリズマブ使用の最適化が可能であると思われる。

A. 研究目的

生物学的製剤は従来の抗リウマチ薬に比べ優れた治療効果を示す。しかし、従来の合成抗リウマチ薬であっても、MTX をアンカードラッグとして組み合わせることにより臨床的寛解のみならず構造的寛解を少なからず達成することが可能である。実際に SAMURAI 研究では、既存抗リウマチ薬群でも 39% の患者に構造的寛解が見られた。ただし、既存抗リウマチ薬群の患者の 56% は MTX と他の合成抗リウマチ薬の併用療法であった。医療経済的なメリットを考えると、本来、生物学的

製剤は、既存抗リウマチ薬では治療が困難な症例に限って使用すべきであると考えられる。そこで、関節リウマチ患者に対するトシリズマブ使用の最適化を行うために、既存抗リウマチ薬では構造的寛解を達成できない患者を、種々のバイオマーカーや臨床スコア、代謝マーカーなどを用いて予測するとともに、そのようなリスク因子を有する患者に対するトシリズマブの効果を検討した。

B. 研究方法

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。まず、コントロール群に無作為に割り付けられた患者において、van der Heijde's modified Sharp 法により、構造的寛解を達成した症例と達成できなかった症例を、種々のバイオマーカー（骨代謝、軟骨代謝、炎症マーカー、サイトカインなど）、臨床的な評価（腫脹関節数、圧痛関節数、DAS28）、Body Mass Index（BMI）などを用いて識別し、関節破壊と関連するリスク因子を明らかにした。次に、トシリズマブ群に割り付けられた患者データを用いて、コントロール群で同定されたリスク因子の有無によるトシリズマブの有効性を検討した。また、トシリズマブを用いても構造的寛解が達成できない患者を治療開始後 12 週間での種々のマーカーの変化量を用いて特定を試みた。

（倫理面への配慮）

臨床試験は GCP に準拠して行った。患者のインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を一切削除し、匿名化の下に行った。

C. 研究結果

治療開始前の尿中 C-terminal crosslinking telopeptide (CTX-II) レベル、pyridinoline/deoxypyridinoline 比 (PYD/DPD)、関節列隙の狭小化 (JSN) スコア、BMI が 1 年後の骨びらん ($r=0.31$ 、 $r=0.26$ 、 $r=0.35$ 、 $r=-0.24$ 、respectively) ならびに関節列隙の狭小 ($r=0.26$ 、 $r=0.18$ 、 $r=0.43$ 、 $r=-0.21$ 、respectively) 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と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

リズマブの効果をコントロール群と比較すると、尿中 CTX-II 高値、PYD/DPD 高値、JSN の存在、BMI 低値のいずれの項目においても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。しかし、リスク因子のない患者群では、トシリズマブ使用群と既存の DMARDs 治療群で Sharp スコアの増加、骨びらんと JSN スコアの増加に差はなかった。

次にトシリズマブ使用群において、1 年後の Sharp スコアの増加に寄与する因子を検討したところ、治療開始後 12 週間での MMP-3 の低下、CRP の陰性化、ならびに N-peptide of type IIA procollagen (PII ANP) の低下が独立した因子として抽出され、低下度が大きいほど、関節破壊の進行が抑制された。

D. 考察

シリズマブは、治療開始前に上記のリスク因子（尿中 CTX-II 高値、PYD/DPD 高値、ベースラインで JSN の存在、BMI 低値）を有する症例に用いて初めてそのメリットが発揮されると考えられる。リスク因子の無い症例では、既存の DMARDs でも構造的寛解が殆どの症例で達成できる。これによりトシリズマブ治療を真に必要とする症例を治療開始前に選択することが可能であり、限られた医療費を有効利用することができる。

一方、12 週時点で 1 年後の関節破壊の進行を予測することの意義は大きい。治療開始後 12 週間での MMP-3 の低下、CRP の陰性化、ならびに PII ANP の低下が不十分な症例では、トシリズマブモノセラピーでは Sharp スコアの増加を完全に抑制することが困難である。そのような症例では、関節破壊の抑制効果を最大限に発揮させるためにトシリズマブに合成抗リウマチを追加する、あるいは他の生物学的製剤にスイッチする必要が示唆される。これらのマーカーと DNA チップによる末梢血の遺伝子発現プロファイルを用いた治療効果予測、IL-6 の正常化予測法と組み合わせ

せることにより、関節リウマチ患者に対するトシリズマブ使用の最適化が可能であると思われる。

E. 結論

種々のバイオマーカーや遺伝子発現プロファイルを用いた関節リウマチ患者に対するトシリズマブ使用の最適化の可能性が示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mori S, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mimori A, Nishimoto N, Tasaka S, Hatta K, Matsushima H, Kaise S, Kaneko A, Makino S, Minota S, Yamada T, Akagawa S, Kurashima A; and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol* 22:727-37, 2012.
2. Murakami M, Tomiita M, Nishimoto N. Tocilizumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2012:4
3. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Nishimoto N, Smolen JS. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory

rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov 10. [Epub ahead of print]

4. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Betteridge N, Bingham C 3rd, Bykerk V, Choy EH, Combe B, Cutolo M, Graninger W, Lanas A, Martin-Mola E, Montecucco C, Ostergaard M, Pavelka K, Rubbert-Roth A, Sattar N, Scholte-Voshaar M, Tanaka Y, Trauner M, Valentini G, Winthrop KL, de Wit M, van der Heijde D. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov 21. [Epub ahead of print]
5. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov 30. [Epub ahead of print]
6. Hirao M, Hashimoto J, Nishimoto N. Anti-cytokine agents to combat oxidative stress. In: Alcaraz MJ, Gualillo D, Sánchez-Pernaute, O. *Oxidative Stress in Advanced Basic Research and Clinical Practice. Studies on Arthritis and Joint Diseases*. Springer (in press)
7. 村上美帆, 西本憲弘. トシリズマブの躍

- 進：世界での使い方. *Mebio*. 2012 : 29(1) : 64-69
8. 村上美帆, 西本憲弘. IL-6 阻害薬. *医薬ジャーナル*. 医薬ジャーナル社. 2012 : 48(6) : 75-80
 9. 西本憲弘, 村上美帆. 3. キャッスルマン病. *臨床雑誌「内科」*. 南江堂. 2012 : 109(6) : 1087-1089
 10. 村上美帆, 西本憲弘. IL-6 を標的とした RA 関節破壊の制御. *医学のあゆみ*. 医歯薬出版. 2012 : 242 (9) : 764-769
 11. 西本憲弘, 村上美帆. 抗体を用いた医療-血清療法から抗体医薬まで-「抗 IL-6 抗体」. *臨床と微生物*. 2012 : 39(5) : 445-450
 12. 村上美帆, 西本憲弘. 炎症性サイトカインと関節リウマチ. *CLINICAL CALCIUM*. 医薬ジャーナル社. 2012 : 22(11) : 107-116
 13. 西本憲弘. IL-6 標的薬. 特集/関節リウマチ治療における分子標的薬の進歩. *臨床薬理*. 三原医学社. 2013 : 44 (1) : 9-14
2. 学会発表
1. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in inflammatory autoimmune diseases. -From rheumatoid arthritis to vasculitis syndromes-. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. Tokyo, conference center. Tokyo, Japan. 2012.3.29
 2. Nishimoto N, Lee HM, Murakami M, Aoki C, Li Y, Matsutani T. Expressions of immune response related genes were normalised after Tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis (RA) patients. *EULAR 2012*. Messe Berlin. Berlin. Germany. 2012.6.6-9.
 3. Nishimoto N. Advanced therapeutic strategy using anti-IL6 receptor antibody, tocilizumab, in RA. 第21回国際リウマチシンポジウム. 東京. 2012.4.26-28
 4. Nishimoto N. Discovery of IL-6 and its clinical application - The journey from IL-6 to tocilizumab - 第41回日本免疫学会学術集会 International Symposium 12 Translational Research in Immunology 神戸 2012.12.5-7
 5. 松谷隆治, 李 穎, 村上美帆, 李 慧敏, 青木千恵子, 西本憲弘. リンパ球サブセットの解析. 関西関節リウマチセミナー. 大阪. 2012.1.20
 6. Lee HM, Aoki C, Murakami M, Matsutani T, Nishimoto N. Overexpressions of S100A4/A6/A9/A11/A12 in the patients with RA, SLE, and JIA and correlations of their expression levels with the local and systemic inflammatory biomarkers in RA patients. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会・第21回国際リウマチシンポジウム. 東京. 2012.4.26-28
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
特記すべきことなし
 2. 実用新案登録
特記すべきことなし
 3. その他
特記すべきことなし

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

「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
—コンピュータレントゲン計測支援ソフト (KOACAD) による軟骨破壊評価—

研究分担者 石黒 直樹 名古屋大学大学院医学研究科 整形外科 教授
研究協力者 小嶋 俊久 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 講師

研究要旨

関節リウマチは多関節を障害する疾患であり、その治療目標は長期にわたる高い身体機能の維持である。それぞれの関節が身体機能に関わりを持っているため、多関節疾患の評価として、各関節の評価を正確に行うことは非常に重要である。荷重大関節である膝関節の機能評価において軟骨破壊の評価が必須である。

今回、近年開発された、コンピュータを用いた関節裂隙計測支援ソフトを用い、軟骨破壊の定量的画像評価を試みた。算出された yearly progression から関節炎の持続は関節裂隙の年 1mm 以上の狭小化という高度な軟骨破壊に関連し、Larsen grade を用いた評価では、予後推定に十分とは言えないことが明らかとなった。二次的な変形性関節症変化として軟骨破壊が進行する例も示唆され、手術を含めた治療戦略のための情報となるとも考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 治療において生物学的製剤 (Bio) は非常に有効な治療法である。一方、膝関節に代表される荷重大関節に対する長期治療成績についてはほとんど報告がない。RA 治療において長期身体機能維持のための治療目標として「画像的寛解」が挙げられるが、荷重大関節においては軟骨破壊を正確に評価することが不可欠である。今回我々は、Bio 治療による膝関節破壊抑制についての平均 5 年間の長期成績について軟骨画像評価を加え後ろ向きを検討を行うこととした。

B. 研究方法

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 線評価として Larsen grade (LG) と、コンピュータレントゲン計測支援ソフト KOACAD (Oka et al.2008、最小計測可能幅 0.15mm) による関節裂隙計測を行った。観察期間より関節裂隙狭小化の yearly progression を算出した。

(倫理面への配慮)

治療に対する介入研究ではなく、観察研究であり、倫理的な問題はないと考えられる。また、個人情報 は 厳重に管理されている。

C. 研究結果

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。312 膝のうち開始時 X 線評価 LG0-II は 147 例であった。うち 67 膝に関節炎を認め

た。開始時関節炎存在群において、最終観察時、64%の関節節炎が消失していた。関節炎残存群で高度の進行を認めた TKA 実施を除くと、LGでは43%、KOACADによる0.15mm以上の変化は71%に認めた。一方、関節炎消失群において、LGの増悪は13%に過ぎなかったが、KOACAD0.15mm以上の変化は46%に見られ、画像上の進行例は少なくないことが確認された。

さらに、KOACAD計測で1mm以上のyearly progressionは関節炎残存群69%、消失群9%に確認された。一方、開始時、最終観察時ともに関節炎がなかった群でも9%に確認された。(表1)

D. 考察

従来報告のある手足の画像評価と同様に、膝関節においても臨床的に把握される炎症持続は軟骨破壊と強く関連することが示された。より高い治療目標を考えると、より定量性のあるデータが求められる。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と考えられた。関節炎鎮静していても、また、本研究での観察期間中、膝関節炎が認められなかった膝関節においても関節裂隙の狭小化の進行する例があり、二次的に関節破壊が進行したと考えられた。より速やかに関節炎を鎮静させる必要があると考えられた。一方、これらの症例の多くは、全身的コントロールはついており、膝関節のみの関節破壊であれば、人工関節置換術により、高い機能回復ができると思われた。

表1：KOACADによる関節裂隙計測

Yearly progression		内側 and/or 外側の0.15mm以上の最小関節裂隙の狭小化の和/観察期間(年)		
		KOACAD		
		<0.15mm	0.15 ≤ ≤1.0mm	1.0mm>
1)Bio開始時関節炎あり(N=38)				
観察時関節炎				
なし	n	14	6	2
	%	63.6%	27.3%	9.1%
あり	n	4	3	9
	%	25.0%	6.0%	69.0%
2)Bio開始時膝関節炎なし(N=43)				
観察時関節炎				
なし	n	24	8	3
	%	68.6%	22.9%	8.6%
あり	n	4	1	3
	%	50.0%	12.5%	37.5%

E. 結論

詳細なレントゲン計測による軟骨破壊の評価の可能性が示された。現在までのエビデンスに、このようなレントゲン評価、関節破壊マーカーによって、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である。

F. 健康危険情報

観察研究でとくに本研究による健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ishiguro N, Yamamoto K, Katayama K, Kondo M, Sumida T, Mimori T, Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Hara M; Igratimod-Clinical Study Group. Concomitant igratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Mod Rheumatol. [Epub ahead of print]
- Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hayashi M, Miyake H, Takagi H, Kato T, Terabe K, Wanatabe T, Tsuchiya H, Kida D, Shioura T, Funahashi K, Kato D, Matsubara H, Takahashi N, Hattori Y, Asai N, Ishiguro N. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. [Epub ahead of print]
- Nakajima A, Saito K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y,

- 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 Rheumatol*. [Epub ahead of print]
4. Takahashi N, Kojima T, Terabe K, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Fukaya N, Ishikawa H, Hayashi M, Tsuboi S, Kato D, Funahashi K, Matsubara H, Hattori Y, Hanabayashi M, Hirabara S, Yoshioka Y, Ishiguro N.; Clinical efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. [Epub ahead of print]
 5. Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, Hattori Y, Terabe K, Kojima T, Ishiguro N.; Twenty-four-week clinical results of adalimumab therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analysis for the best use of adalimumab in daily practice. *Mod Rheumatol*. [Epub ahead of print]
 6. Yabe Y, Kojima T, Kaneko A, Asai N, Kobayakawa T, Ishiguro N. A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) Study. *Mod Rheumatol*. [Epub ahead of print]
 7. Hirabara S, Kojima T, Takahashi N, Hanabayashi M, Ishiguro N. Hyaluronan inhibits TLR-4 dependent cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 expression in human fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 430(2):519-22, 2013
 8. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Terabe K, Fukaya N, Kanayama Y, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Fujibayashi T, Kojima M, Ishiguro N. Study protocol of a multicenter registry of patients with rheumatoid arthritis starting biologic therapy in Japan: Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) Study. *Mod Rheumatol*. 22(3):339-45, 2012
 9. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Terabe K, Fukaya N, Tsuchiya H, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Ishiguro N. Early aggressive intervention with tocilizumab for rheumatoid arthritis increases remission rate defined using a Boolean approach in clinical practice. *Mod Rheumatol*. 22(3):370-5, 2012
 10. Hayashi M, Kojima T, Funahashi K, Kato D, Matsubara H, Shioura T, Kanayama Y, Hirano Y, Ishiguro N. Effect of total arthroplasty combined with anti-tumor necrosis factor agents in attenuating systemic disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 22(3):363-9, 2012
- ## 2. 学会発表
1. 小嶋俊久、高橋伸典、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、石黒直樹. 早期関節リウマチ診断における変形性関節症との鑑別. 第56回日本リウマチ学会、2012.4.26-28
 2. 小嶋俊久、金子敦史、平野裕司、林真利、矢部裕一郎、小口武、三宅洋之、高木英希、藤林孝義、渡辺剛、高橋伸典、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、服部陽介、石川尚人、寺部健哉、石黒直樹. 高齢者に

における生物学的製剤治療の安全性－
Tsurumi Biologics Communication
Registry (TBCR) 登録症例における肺関
連有害事象の発生頻度から－.第 56 回日
本リウマチ学会、2012.4.26-28

3. 小嶋俊久、高橋伸典、来田大平、金子敦
史、平野裕司、林真利、矢部裕一朗、杉
浦文昭、三宅洋之、土屋廣起、金山康秀、
藤林孝義、渡辺剛、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、服部陽介、吉岡裕、石黒直樹.
関節リウマチの TNF α 阻害による効果
不十分例における Abatacept の有効性
Tsurumi Biologics Communication
Registry(TBCR)登録例から.第 56 回日本
リウマチ学会、2012.4.26-28
4. 小嶋俊久、高橋伸典、舟橋康治、加藤大
三、松原浩之、石黒直樹.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
中期 (5 年) 成績.第 85 回日本整形外科
学会、2012.5.17-20

5.T. Kojima, K. Funahashi, N. Takahashi,
D. Kato, H. Matsubara , Y. Hattori, N.
Ishiguro and TBCR study
group.Importance of Monitoring of
C-Reactive Protein during Treatment
in RA Patients with Tocilizumab.eular
2012、2012.6.6-9

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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

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

研究分担者 針谷正祥 東京医科歯科大学 薬害監視学講座 寄附講座教授

研究要旨

【研究目的】医薬品の安全性と有効性は、承認後に得られるさまざまなエビデンスとそれらの実地診療への適用、すなわちファーマコビジランス活動、によって変化する可能性がある。そこで、『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム [Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL)]』データベースを使用し、2005年から2007年に TNF 阻害薬 (TNFI) を開始した群と 2008 年以降に TNFI を開始した群で、TNFI 開始後 1 年間の重篤有害事象 (SAE) の発現頻度と疾患活動性を比較し、ベネフィット・リスクバランスの変化を評価した。【方法】平成 24 年 3 月までに全国 27 施設から REAL に登録された 1945 名の RA 患者のうち、2005 年から 2007 年までにインフリキシマブ (IFX) またはエタネルセプト (ETN) を REAL 登録後の 1 剤目の生物学的製剤として使用した群 (2005 年群、716 名)、2008 年以降に IFX または ETN またはアダリムマブを REAL 登録後の 1 剤目の生物学的製剤として使用した群 (2008 年群、353 名) を対象とした。観察期間は最長 1 年とし、患者が死亡、追跡不能、TNFI を中止した場合は観察打ち切りとした。SAE の発現率および DAS28 (3/CRP) の推移を両群間で比較し、2005 年群に対する 2008 年群の重篤感染症 (SI) の発現リスクの算出には、COX 比例ハザードモデルによる多変量解析を用いた。【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、メトトレキサートの使用率が有意に高く、経口ステロイドの使用率は有意に低かった。2005 年群に対する 2008 年群の SAE および SI の発現率比は 0.93 [95%信頼区間 (95% CI) 0.65-1.34]、0.50 (95% CI 0.24-1.03) だった。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 0.43 [95% CI 0.20-0.93] だった。ベースラインから 1 年後の DAS (3/CRP) の変化量には両群に有意差は認めなかった ($p=0.770$)。【結論】経年的に REAL コホート登録 RA 患者における TNFI 治療のベネフィット・リスクバランスが改善した。TNFI の安全性・有効性の経年的変化はこれまでに報告がなく、今回のデータは、我が国における TNFI のファーマコビジランス活動の有効性を示唆していると考えられる。本研究は、REAL 研究参加医療機関との共同研究である。

A. 研究目的

これまで、TNF 阻害薬 (TNFI) の有効性や安全性に関する検討が各国で盛んに行われ、これらの実臨床におけるエビデンスに基づいて TNFI 使用ガイドラインが改定され、薬剤の適正使用推進が図られてきた。このようなファーマコビジランス活動によって TNFI のベネフィットリスクバランスは変化した可能

性がある。そこで、我々は『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム [Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL)]』を用いて、2005 年から 2007 年に TNF 阻害薬 (TNFI) を開始した群と 2008 年以降に TNFI を開始した群で、TNFI 開始後 1 年間の重篤有害事象 (SAE) の発現頻度と疾患活

動性を比較した。

B. 研究方法

REALに参加している計27医療機関を対象とし、各施設から①アメリカリウマチ学会の1987年分類基準によってRAと診断された患者、②研究参加の文書同意が得られた患者、③生物学的製剤または疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)による治療(過去6ヶ月以内に開始)を受けている患者を登録した。本研究では、フォローアップデータが得られた患者のうち、2005-2007年にインフリキシマブ(IFX)またはエタネルセプト(ETN)を新たに開始した患者(2005年群、n=716)および2008-2011年にIFXまたはETNまたはアダリムマブを新たに開始した患者(2008年群、n=353)を対象とし、薬剤の使用開始から1.0年の重篤有害事象(SAE)の内容、発現率(IR、100患者・年[PY]あたり[95%信頼区間])および2005年群に対する2008年群の発現率比(IRR[95%信頼区間])を解析した。SAEのうち重篤感染症(SI)の発現リスクを同定するため、Cox比例ハザードモデルを用いて観察開始時における患者背景因子で調整したハザード比(HR[95%信頼区間])を算出した。疾患活動性は、観察開始時、1.0年後、観察開始時から1.0年後のDAS28(3/CRP)の変化量をそれぞれStudentのt検定を用いて両群間で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学医学部附属病院治験等倫理審査委員会ならびに各参加施設の倫理委員会にて承認されている。本研究はヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に従い実施した。

C. 研究結果

観察開始時における患者背景を比較すると、2008年群は2005年群に比較し有意に罹病期間が短く($p=0.001$)、疾患活動性が有意に低かった($p=0.001$)。TNFI使用までの非生物

学的製剤の数が3つ以上である患者の割合は2005年群と比較して2008年群で有意に低かった($p=0.001$)。メトトレキサートの使用率($p<0.001$)および投与量($p=0.010$)は2008年群で有意に高く、経口ステロイド薬の使用率($p<0.001$)は2005年群で有意に高かった(表1)。

発現したSAEの発現件数およびIR(/100PY[95%信頼区間])は、2005年群では103件(16.2[13.3-19.6]/100PY)、2008年群では41件(15.2[11.0-20.3]/100PY)だった。SAEのうち最も多く報告されたSIの発現件数およびIRは2005年群で42件(6.62[4.84-8.86]/100PY)、2008年群で9件(3.33[1.64-6.07]/100PY)だった。2005年群に対する2008年群のSAEおよびSIのIRRはそれぞれ0.93(0.65-1.34)、0.50(0.24-1.03)だった。

Cox比例ハザード分析により背景因子を調整した結果、2008年群のSI発現リスクは2005年群と比較して有意に低下した(HR0.43[0.20-0.93])(表2)。

観察開始時と1.0年後のDAS28(3/CRP)の両方を有する患者(2005年群n=540、2008年群n=178)において、観察開始時($p=0.011$)、1.0年後($p=0.001$)共に2005年群と比較して2008年群の方が有意に低かった(図1)。観察開始時から1.0年後のDAS28(3/CRP)の変化量には両群で有意差は認められなかった(図2)($p=0.770$)。

D. 考察

2005年群と比較して2008年群においてSIの発現率が低下し、低疾患活動性の患者の割合が増加した原因として、医師の患者選択の変化が挙げられ、我が国の全例製造販売後調査や各種の臨床研究で得られたエビデンスやRA治療環境の変化などの影響が考えられた。また、2005年群に対する2008年群のSI発現リスクがベースラインデータで調整後も低かったことから、患者選択以外の因子、すなわち、治療マネジメントの改善、患者教育の進歩などの要因がSI発現率を低下さ