

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
分担研究報告書

タイトル 免疫難病に対する先駆的治療薬開発 - 生物製剤を中心とした早期臨床試験拠点の医・薬集学的整備による FIM の実施と POC の確立

- 成人 Still 病に対する抗インターロイキン 6 受容体モノクローナル抗体を用いた Proof of Concept study -

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

研究分担者 金子祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 専任講師

研究要旨:成人スティル病(ASD) は発熱、皮疹、関節炎、リンパ節腫脹、肝脾腫などを認める炎症性疾患である。原因はいまだ不明であるが、血中サイトカイン異常上昇の病態関与が考えられており、治療薬として近年関節リウマチ治療薬として開発されてきた抗サイトカイン療法の有用性が期待されている。中でも、抗インターロイキン(IL)-6 受容体抗体であるトシリズマブ(TCZ)の有用性は症例報告、症例集積から有用視されてきた。TCZを対象とした ASD に対する医師主導型治験を着実に遂行すべく、平成 26 年度は、体制整備、試験開始に引き続き、患者組み入れを推進した。

A. 研究目的

成人スティル病(ASD)は、小児の若年性特発性関節炎(sJIA)に類似した病態が成人で発症した疾患である。発熱、関節炎、皮疹を主徴とし、全身性炎症をきたす疾患である。sJIA においては、インターロイキン(IL)-6 が病態に重要であり、抗 IL-6 受容体抗体製剤であるトシリズマブが既に治療薬として承認され、現在では中心的治療薬として位置づけられている。ASD は sJIA と発症年齢以外は酷似しており、高サイトカイン血症が病態に大きく関与すると考えられることから、IL-1、IL-6 阻害が有効であったとする症例報告、症例集積報告が散見され、トシリズマブの有用性が有望視されている。

しかし、ASD は本邦における患者数が約 2000 人と希少疾患であるため、大規模臨床試験などによるエビデンスが欠如しており、企業治験による適応取得可能性は低い。

そこで我々は本事業の取り組みのひとつとして、ASD に対するトシリズマブを対象とした医師主導型治験を施行し、Proof of concept を確立するとともに、治療薬としての適応承認取を目指すこととした。

平成 26 年度は、(1) 前年度に施行した二重盲検臨床試験プロトコル固定及び提出した治験届けに従い、患者組み入れ促進と、安全な治験実施を遂行すると同時に、(2) 二重盲検試験で有効性が得られた患者は、長期試験へ移行することから、長期試験のプロトコルを協議し作成中である。

B. 研究方法

(1) ASD は希少疾患であり患者リクルートが難関であることから、組み入れ促進のため、関東にある近隣施設への依頼状郵送などによる周知や Web 上での呼びかけ、また医学系雑誌からの取材等で、リクルート活動を展開している。

(2) 長期試験では、各部署とプロトコル協議を重ねている。

(倫理面への配慮)

患者の権利、個人情報に十分な配慮を行い、ヘルシンキ宣言に沿った同意説明文書を作成し、施設の倫理委員会の承認を得て、研究を遂行した。

C. 研究結果

(1) 2013 年 9 月に医薬品総合機構との対面助言、2014 年 1 月に治験届けを提出した。治験開始、患者組み入れが可能となった。2014 年は、患者組み入れを展開し、2015 年 3 月までに 13 名のスクリーニング、7 名が登録、治験薬投与となった。

(2) 長期試験では、おもにトシリズマブ長期投与に伴う安全性の観察が目的であるが、さらに二重盲検期間の 3 期目から可能となる、有効性不十分患者のトシリズマブ投与間隔短縮の有効性・安全性の確認と、有効性が得られた患者のトシリズマブ投与間隔延長可能性についても、長期に検討することも副目的のひとつとしている。安全性の検討、統計解析計画について検討し、平成 27 年度前半での固定を目指している。

D. 考察

現在 7 名の患者において治験薬投与が開始され、計画が遂行されているが、当初の組み入れ予定からは遅れている。今後さらに組み入れ促進が重要であり、近隣施設への呼びかけや周知を徹底することが必要と考えられる。また、来年度に長期試験へ移行する患者が数名いる予定であり、プロトコルの固定を早める必要がある。

組み入れ患者から探索的検討であるサイトカイン等の測定目的で血清を提供しており、前年度で確立したトシリズマブが関節リウマチ患者のサイトカインに与える影響と、ASD における影響を測定することで、ASD の病態解明への道筋となる可能性も示唆された。

E. 結論

生物学的製剤による分子標的療法は、RA においては目覚ましい治療効果をあげているが、今後は他疾患への適用を視野に、薬効の解明と科学的な有用性を立証していくことが重要である。本研究により得られたサイトカイン動態をさらに発展させ、病態解明と最適な治療実現へ向けて研究を推進する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, and Kuwana M. Elevated pentraxin 3 in systemic sclerosis: Associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis & Rheum*, in press.
- 2) Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Namanaka H, and Miyasaka N. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective multi-center, observational study in Japan. *Rheumatology*, online September 24, 2014.
- 3) Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, and Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheum*, online June 20, 2014.
- 4) Akiyama M, Kaneko Y, Hanaoka H, Kuwana M, and Takeuchi T. Polychondritis presenting with oculomotor and abducens nerve palsies as initial manifestation. *Mod Rheum*, online June 2, 2014.
- 5) Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T, Nakano T, Uchimura S, Izumihara T, Yamazaki A, Karyekar C, and Takeuchi T. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase II/III, randomized study. *Mod Rheum*, online April 7, 2014.
- 6) Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, and Takeuchi T. Tocilizumab is clinically, functionally and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors. A single center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at 52 week. *Mod Rheum*, online April 1, 2014.
- 7) Kaneko Y, Kuwana M, Kondo H, and Takeuchi T. Discordance in global assessments between patient and estimator in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: associations with progressive joint destruction and functional impairment. *J Rheumatology*, 40: 1061-66, 2014.
- 8) Inaba T, Hisatsune C, Sasaki Y, Sasaki Y, Ogawa Y, Ebisu E, Ogawa N, Matsui M, Takeuchi T, Mikoshiba K, and Tsubota T. Mice lacking inositol 1,4,5-triphosphate receptors exhibit dry eye. *Plos One*, 9:e99205, 2014.
- 9) Takeuchi T, Matsubara T, Urata Y, Suematsu E, Ohta S, Honjyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and the Japan Abatacept Study Group. Phase III, multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheum*, 244:744-53, 2014.
- 10) Mok CC, Yap DY, Navarra SV, Liu Z-H, Zao M-H, Lu L, Takeuchi T, Avihingsanon Y, Yu X-Q, Lapid EA, Lague-Lizardo LR, Smethkul V, Shen N, Chen S-L, and Chan TM, for the Asian

Lupus.Nephritis Network Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Nephrology*, 19:11-20, 2014.

- 11) Kaneko Y, Hanaoka H, Hirakata M, Takeuchi T, and Kuwana M. Distinct arthropathies of the hands in patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies: usefulness of autoantibody profiles in classifying patients. *Rheumatology*, 53:1120-24, 2014.
- 12) Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, and Tanaka Y. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology*, 53:904-13, 2014.
- 13) Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, and Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod Rheum*, 24:734-43, 2014.
- 14) Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H, Amano K, Hirata S, Tanaka E, Nagasawa H, Yasuoka H, and Takeuchi T. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Oencia® as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study. *Mod Rheum*, 24:754-762, 2014.
- 15) Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Harigai M, Ishida K and Miyasaka N. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3267 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*, 24:8-16, 2014.
- 16) Nishina N, Kikuchi J, Hashizume M, Yoshimoto K, Kameda H, and Takeuchi T. Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy. *Ann Rheum Dis*, 73:945-7, 2014.
- 17) 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*, 73:536-43, 2014
- 18) Kurasawa T, Nagasawa H, Kishimoto M, Amano K, Takeuchi T, and Kameda H. Addition of another disease-modifying anti-rheumatic drug to methotrexate reduces the flare rate within 2 years after infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: An open, randomized, controlled trial. *Mod Rheum*, 24:561-6, 2014
- 19) Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, Takeuchi T and kuwana M. A single nucleotide polymorphism of TRAF1 predicts the clinical response to anti-TNF treatment Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum*, 32 (2): 211-217, 2014.
- 20) Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheum*, 24:552-560, 2014.
- 21) Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheum*, 24:715-724, 2014
- 22) Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yamaguchi H, and Yamanaka H. Characteristics related to good effectiveness and safety with tocilizumab: Post-marketing surveillance of 7901 rheumatoid arthritis patients in Japan. *J Rheumatology*, 41:15-23, 2014.
- 23) Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H,

Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheum*, 24:26-32, 2014.

- 24) Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheum*, 24:17-25, 2014.

2 学会発表

- 1) Yuko Kaneko, Masataka Kuwana, Harumi Kondo, Tsutomu Takeuchi. Lumbar bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: pre-treatment baseline characteristics and prospective 3-year cohort. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 2) Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Misato Hashizume, Naoshi Nishina, Jun Kikuchi, Keiko Yoshimoto, Tsutomu Takeuchi. Baseline osteopontin levels predict the clinical efficacy of tocilizumab not infliximab in bio-naïve rheumatoid arthritis patients: the keio first bio cohort at 1 year. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 3) Misato Hashizume, Jun Kikuchi, Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Keiko Yoshimoto, Tsutomu Takeuchi. Increasing regulatory t cells by tocilizumab correlates with clinical response in rheumatoid arthritis patients. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 4) Tsutomu Takeuchi, Yuko Kaneko, Tatsuya Atsumi, Yoshiya Tanaka, Masayuki Inoh, Hitomi Kobayashi, Koichi Amano, Masayuki Miyata, Yohko Murakawa, Takao Fujii, Atsushi Kawakami, Hisashi Yamanaka, Kazuhiko Yamamoto, Nobuyuki Miyasaka, Tsuneyo Mimori, Eiichi Tanaka, Hayato Nagasawa, Hidekata Yasuoka, Shintaro Hirata. Clinical and

radiographic effects after 52-week of adding tocilizumab or switching to tocilizumab in ra patients with inadequate response to methotrexate: results from a prospective randomized controlled study (Surprise study). EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.

- 5) Chihiro Takahashi, Yuko Kaneko, Yutaka Okano, Hisaij Ooshima, Tsutomu Takeuchi. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes correlates with clinical response in japanese patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 6) Naoshi Nishina, Yuko Kaneko, Hideto Kameda, Tsutomu Takeuchi. The effectiveness of tocilizumab on preventing relapses of adult-onset still's disease; a retrospective, single center study. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 7) Yasushi Kondo, Yuko Kaneko, Hiroaki Sugiura, Shunsuke Matsumoto, Naoshi Nishina, Masataka Kuwana, Tsutomu Takeuchi. Association of hand MRI findings with the level of plasma cytokines in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. ACR 2014 Annual meeting. Boston, November 11-19, 2014
- 8) Shuntaro Saito, Yuko Kaneko, Katsuya Suzuki, Tsutomu Takeuchi. Safety profile of biologic agents for rheumatoid arthritis treatment after the complication with Methotrexate-related lymphoproliferative disorder. ACR 2014 Annual meeting. Boston, November 11-19, 2014
- 9) Shuntaro Saito, Yuko Kaneko, Katsuya Suzuki, Tsutomu Takeuchi. Spontaneous regression of methotrexate (MTX)-related lymphoproliferative disorder correlates with lymphocyte restoration after MTX withdrawal. ACR 2014 Annual meeting. Boston, November 11-19, 2014
- 10) Shuntaro Saito, Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Katsuya Suzuki, Tsutomu Takeuchi. Utility of adjustment of administration interval in tocilizumab in rheumatoid arthritis. ACR 2014 Annual meeting. Boston, November 11-19, 2014

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

