

薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性の検討

研究分担者: 西本 憲弘 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 兼任教授
研究協力者: 村上 美帆 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 特任助教
伊藤 眞里 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 客員講師

研究要旨

関節リウマチ(RA)患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになった。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題である。これまでの研究で、トシリズマブ(TCZ)治療により、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 12.9pg/mL を達成した患者は、TCZ を中止しても約 40%が少なくとも 1 年間再燃しないことを、DREAM 研究で証明した(Mod Rheumatol 24:17,2014)。本研究では、RA の薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性を、FREE-J 試験のサブ解析として実施する。薬剤中止時ならびに薬剤中止後の血中 IL-6 を測定し、再燃までの期間との関連の有無、ならびに再燃を早期に予測できないかを検討する。すでに、倫理委員会の承認を得て、FREE-J 試験に患者登録を開始した。薬剤フリー寛解の指標としての IL-6 の有用性を、実臨床で検証できると期待される。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになった。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題である。疾患を再燃させることなく生物学的製剤を減量・中止できればこれらの問題の多くは解決する。これまでの研究で、IL-6 を標的とする生物学的製剤トシリズマブ(TCZ)治療により、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 12.9pg/mL を達成した患者は、TCZ を中止しても約 40%が少なくとも 1 年間再燃しないことを、臨床試験として実施した DREAM 研究で証明した(Mod Rheumatol 24:17,2014)。本研究では、RA の薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性を、実臨床において検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、RA 患者の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証(FREE-J 試験)のサブ解析として実施する。具体的には、実臨床において、メトトレキサ-

ト(MTX)と生物学的製剤(TCZ、TNF 阻害剤、T 細胞活性化阻害剤)の併用による寛解達成 RA 患者のうち、インフォームドコンセントを得た患者でいずれかの薬剤の減量、中止あるいは継続を行う。定期的な患者のフォローアップを行うとともに、薬剤中止時ならびに中止後の血中 IL-6 を測定し、再燃までの期間との関連の有無、ならびに再燃を早期に予測できないかを検討する。

(倫理面での配慮)患者検体の採取はヘルシンキ宣言を遵守し、東京医科大学の倫理委員会の承認のもとに行う。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を削除し、匿名化する。“臨床研究に関する倫理指針”に沿って、人権の保護について、十分配慮しながら実験を行う。

C. 研究結果

8 月に産業医科大学の倫理委員会において FREE-J 試験が承認されたことを受けて、8 月末には東京医科大学の倫理委員会に提出した(受付番号 2849)。11 月 1 日同委員会より、研究申請内容に対する修正指示ならびに質問を受け、改訂を行い、承認された。すでに、インフォームド

コンセントを得て、FREE-J 試験に患者登録を開始した。

FREE-J 試験とは別に、TCZ による IL-6 阻害治療中の RA 患者において DAS28 < 2.6 あるいは ACR70 を満たし、かつ血清 IL-6 濃度が 20pg/mL 未満を満たした患者 10 例において、ステロイドの減量を行ったところ、8 例で再燃させることなくステロイド治療からの離脱が可能であった。

D. 考察

前述の DREAM 試験では、TCZ 単剤による治療において、TCZ を休薬した患者の 88% は 1 年以内に治療を再開した。一方、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 12.9pg/mL を達成した患者は、約 40% が少なくとも 1 年間再燃しない。実臨床においては、約半数の患者は MTX を併用しており、MTX を継続することで再燃の確率が減る可能性がある。あるいは中止ではなく、減量するオプションも考えられる。また、IL-6 が TNF 阻害剤においても薬剤フリーの指標となるか否かがわかると期待される。

E. 結論

TCZ 単剤治療での薬剤フリー寛解の指標としての IL-6 の有用性を、実臨床で、TNF 阻害剤や T 細胞活性化阻害剤、MTX による治療で検証する。

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. 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 Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):17-25.
2. 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 Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):26-32.

3. Fujita R, Kawano F, Ohira T, Nakai N, Shibaguchi T, Nishimoto N, Ohira Y. Anti-interleukin-6 receptor antibody (MR16-1) promotes muscle regeneration via modulation of gene expressions in infiltrated macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Oct;1840(10):3170-80.
4. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):759-67.
5. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):511-6.
6. Inui S, Itami S, Murakami M, Nishimoto N. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus: Report of two cases. *J Dermatol*. 2014 Aug;41(8):756-7.
7. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, Zoheir MN, El-Menyawi MA, Salem MN, Sansonno D, Ferraccioli G, Gremese E, Tzioufas A, Voulgarelis M, Vassilopoulos D, Scarpato S, Pipitone N, Salvarani C, Guillevin L, Terrier B, Cacoub P, Filippini D, Saccardo F, Gabrielli A, Fraticelli P, Sebastiani M, Tomsic M, Tavoni A, Mazzaro C, Pioltelli P, Nishimoto N, Scaini P, Zignego AL, Ferri C, Monti G, Pietrogrande M, Bombardieri S, Galli M, De Vita

- S. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2209-13.
8. Ohtsuji M, Lin Q, Nishikawa K, Ohtsuji N, Okazaki H, Tsurui H, Amano H, Shirai T, Nishimoto N, Nishimura H, Hirose S. IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel Fc RIIb-deficient rheumatoid arthritis mouse model. *Mod Rheumatol*. 2014 Aug 27:1-8. [Epub ahead of print]
9. Kawamura YI, Adachi Y, Curiel DT, Kawashima R, Kannagi R, Nishimoto N, Dohi T. Therapeutic adenoviral gene transfer of a glycosyltransferase for prevention of peritoneal dissemination and metastasis of gastric cancer. *Cancer Gene Ther*. 2014 Oct;21(10):427-33.
- rheumatoid arthritis. *EULAR 2014*. Paris. France. 2014.6.14.
4. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Takagi N, Tanaka K, Yamanaka H. Effectiveness and safety of Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients-Interim Analysis of PMS for Investigating Success in Achieving Clinical and Functional Remission and Sustaining Efficacy with Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients(FIRST Bio)Study.ACR 2014.Boston.USA.2014.11.14-19.
5. 関口昌弘、藤井隆夫、北野将康、松井聖、三木健司、横田章、橋本英雄、山本相浩、前田恵治、藤本隆、新名直樹、日高利彦、黒岩孝則、村上幸作、大村浩一郎、吉井一郎、川人豊、西本憲弘、三森常世、佐野統. 生物学的製剤未治療関節リウマチ患者に対するアバタセプトの有効性と安全性の検討 (ABROAD 試験) - 48 週の経過と高齢者における有効性. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪. 東京. 2014.4.24 - 26.

2.学会発表

1. Nishimoto N, Murakami M, Ito Nogami M, Saito M, Niwa A, Nakahata T. Appearance of CD14+CD15+ population during the differentiation from RA-iPS cells into monocytes. *EULAR 2014*. Paris. France. 2014.6.11-14.
2. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade does not suppress CD8 (+) subpopulation in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. *EULAR 2014*. Paris. France. 2014.6.11-14.
3. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade effectively suppresses CD25 (+) in CD4 (+) T cell subpopulation but not the ACPA titers in the course of 48-week treatment of patients with
6. 川人豊、藤井隆夫、横田章、橋本英雄、松井聖、三木健司、北野将康、新名直樹、山本相浩、大村浩一郎、黒岩孝則、日高利彦、関口昌弘、西本憲弘、三森常世、佐野統. Abatacept の治療反応性予測因子の検討 (ABROAD 試験). 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪. 東京. 2014.4.24-26.
7. 村上美帆、伊藤眞里、福家有子、関口昌弘、松井聖、北野将康、井村嘉孝、大村浩一郎、藤井隆夫、黒岩孝則、前田恵治、川人豊、三森常世、佐野統、西本憲弘. RA 患者に対する T 細胞共刺激シグナル抑制治療は抗感情シトルリン化ペプチド抗体価を下げない. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪. 東京. 2014.4.24-26.
8. 福家有子、村上美帆、伊藤眞里、西本憲弘. RA 患者由来 iPS 細胞を用いた単球系細胞分化における CD14+CD15+細胞の異常発現の検討. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル

新高輪 . 東京 . 2014.4.24-26 .

9. 伊藤眞里、村上美帆、福家有子、関口昌弘、松井聖、北野将康、井村嘉孝、大村浩一郎、藤井隆夫、黒岩孝則、前田恵治、川人豊、三森常世、佐野統、西本憲弘 . RA 患者に対する T 細胞共刺激シグナル抑制治療は CD8 陽性サブセットには影響しない . 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 . グランドプリンスホテル新高輪 . 東京 . 2014.4.24-26 .
10. 西本憲弘 . 関節リウマチ治療におけるトシリズマブの位置づけと MMP-3 をマーカーに用いた治療戦略 . 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 . グランドプリンスホテル新高輪 . 東京 . 2014 . 4.24-26 .
11. 伊藤眞里、村上美帆、丹羽明、齊藤潤、中畑龍俊、西本憲弘 . 疾患 iPS 細胞を用いた破骨細胞分化系の構築と分化能の検討 . 第 1 回日本骨免疫会議 . 万国津梁館 . 沖縄 . 2014.7.5 .
12. 西本憲弘 . DNA マイクロアレイを用いたトシリズマブならびにインフリキシマブの関節リウマチ治療効果予測 . 第 24 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会 . 大阪・毎日新聞社オーバルホール . 大阪 2014.9.6 .
13. 西本憲弘 . 関節リウマチの最近の診断・治療 . 第 44 回日本腎臓学会西部学術大会 . 神戸国際会議場 . 兵庫 . 2014.10.4 .
14. 藤井隆夫、関口昌弘、松井聖、前田恵治、横田章、三木健司、新名直樹、黒岩孝則、尾崎吉郎、樋上謙士、吉井一郎、野崎祐史、井川宣、村上孝作、大村浩一郎、森田智視、川上豊、西本憲弘、三森経世、佐野統 . 生物学的製剤未使用関節リウマチ患者におけるアバタセプトによる臨床的寛解予測因子の検討 (ABROAD 試験) . 第 29 回日本臨床リウマチ学会 . 福岡国際会議場 . 福岡 . 2014.11.29-30 .
15. 西本憲弘 . DNA マイクロアレイを用いたトシリズマブならびにインフリキシマブの関節リウマチ治療効果予測 . 第 29 回日本臨床リウマチ学会 . シンポジウム 6 「RA における生物学的製剤のテーラーメイド治療」 . 福岡国際会議場 . 福岡 . 2014.11.30 .

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

