

脊椎関節炎に対する生物学的製剤使用の手引き策定に関する研究

研究分担者：亀田 秀人(東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野)

研究協力者：多田久里守(順天堂大学医学部膠原病内科学講座)

辻成佳 (大阪南医療センター整形外科)

岡本奈美 (大阪医科大学小児科)

岸本暢将 (杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科)

研究要旨：脊椎関節炎（spondyloarthritides）は強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis; AS）、乾癬性関節炎（psoriatic arthritis; PsA）などを含む疾患群の総称である。近年これらの疾患を適応とした生物学的製剤の承認が相次いでおり、生物学的製剤が本邦で適切に使用されることを目的として、日本脊椎関節炎学会および日本リウマチ学会と共同で、SpAに対する生物学的製剤使用の手引きを策定する。両学会より委員が選定された後に2度のWeb会議と頻回のメール審議を行い、最初に「乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）および強直性脊椎炎（AS）に対する腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬使用の手引き」の原案を作成した。生物学的製剤の適応において、各薬剤の添付文書では「既存治療で効果不十分な疾患」という記載にとどめてあるため、手引きにおいては治験における選択基準を参考に、「効果不十分」の明確な基準を定めることとした。これにより、医療者が国際的に検証された臨床評価指標を用いて有効性を判断することを推進し、診療の標準化にも貢献すると考えられる。引き続きインターロイキン（IL）-17阻害薬およびIL-（12/）23阻害薬へと進めていく予定である。本研究事業を契機として2つの関連学会が一層強固に連携していくことが、本邦におけるSpA診療の向上に大きく寄与するものと考えられる。

A. 研究目的

脊椎関節炎（spondyloarthritides）は強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis; AS）、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（non-radiographic axial spondyloarthritis; nr-axSpA）乾癬性関節炎（psoriatic arthritis; PsA）などを含む疾患群の総称であり、体軸関節を含む全身の関節炎、およびHLA-B27との関連性に特徴づけられる。近年これらの疾患を適応とした生物学的製剤の承認が相次いでおり、それに適切に対応するために本研究班では新たな疾患概念であるnr-axSpAの本邦における診断ガイダンスを日本脊椎関節炎学会と共同で策定し、公表した（脊椎関節炎診療の手引き2020. 診断と治療社, 東京, 2020. およびKameda H, et al. Mod Rheumatol, in press)。今年度から次年度にかけては生物学的製剤が本邦で適切に使用されることを目的として、日本脊椎関節炎学会および日本リウマチ学会と共同で、SpAに対する生物学的製剤使用の手引きを策定する。

B. 研究方法

日本脊椎関節炎学会からは亀田秀人が手

引き策定の委員長に理事長より任命され、委員として多田久里守、辻成佳に委嘱した。日本リウマチ学会からは関節リウマチ治療薬ガイドライン小委員会より川人豊委員長、岡本奈美委員、岸本暢将委員が参加することとなった。2020年5月にスタートアップWeb会議を開催し、今後の方針と役割分担を議論・決定した。その後は各自が担当となった適応症と製剤に関してインタビューフォームを含めた情報を収集し、問題点を電子メールで相談した。同年11月には再度Web会議を開催し、作成した原案を12月の本研究班会議で議論・修正することとした。

（倫理面への配慮）

両学会の規定を遵守し、利益相反の適切な開示を行う。

C. 研究結果

まず最初に「乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）および強直性脊椎炎（AS）に対する腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬使用の手引き」の原案を作成した。対象患者は以下のように定めた。

1) PsA：最大耐容量の非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）、抗リウマチ薬（DMARDs）（註1）などの既存治療薬通常量を3ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良のPsA患者。コントロール不良の目安として以下の3項目を満たす者。

1. 圧痛関節数3関節以上
 2. 腫脹関節数3関節以上
 3. C反応性蛋白（CRP）正常上限値以上、または、赤沈値 $\geq 28\text{mm}/1\text{h}$
- これらの基準を満たさない患者においても、
1. 画像検査における進行性の骨びらん・骨新生を認める
 2. 中等度以上の疾患活動性 [例えば psoriatic arthritis disease activity score [PASDAS] ≥ 3.2 、または disease activity index for psoriatic arthritis [DAPSA] > 14 等] を認める、あるいは minimal disease activity (MDA) を満たしていない患者。

註1) 本邦でPsAに承認されているDMARDsはメトトレキサート、シクロスポリンA、アプレミラストである。

2) AS：最低2種類4週間のNSAIDsを使用しても効果不十分な活動性AS患者（Bath ankylosing spondylitis disease activity index [BASDAI] ≥ 4 または ankylosing spondylitis disease activity score [ASDAS] ≥ 2.1 ）で活動性を示す他覚的な所見（他の原因によらない炎症反応上昇またはASの活動性を示すMRI所見陽性）がある場合。

なお、何れの疾患においても日和見感染症の危険性が低い患者として以下の3項目も満たすことが望ましい。

1. 末梢白血球数 $4000/\text{mm}^3$ 以上
2. 末梢血リンパ球数 $1000/\text{mm}^3$ 以上
3. 血中 βD -グルカン陰性

投与禁忌

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有し

ている。

明らかな活動性を有している感染症を保有する患者においては、その種類に関係なく感染症の治療を優先し、感染症の治癒を確認後にTNF阻害薬の投与を行う。

2. NYHA（New York Heart Association）分類III度以上のうっ血性心不全を有する。

II度以下は慎重な経過観察を行う。

※NYHA心機能分類（1964年）

I度：心臓病を有するが、自覚的運動能力に制限がないもの

II度：心臓病のため、多少の自覚的運動能力の制限があり、通常の運動によって、疲労・呼吸困難・動悸・狭心痛等の症状を呈するもの

III度：心臓病のため、著しい運動能力の制限があり、通常以下の軽い運動で症状が発現するもの

IV度：心臓病のため、安静時でも症状があり、最も軽い運動によっても、症状の増悪がみられるもの

3. 脱髄疾患を有する。

さらに、注意事項として感染症、生物学的製剤に対するアレルギー反応、周術期の投与、妊娠・授乳への配慮、悪性腫瘍への配慮、保険診療への留意について記載した。

D. 考察

本研究事業においては、TNF阻害薬から開始し、インターロイキン（IL）-17阻害薬およびIL-（12/）23阻害薬へと進めていく予定である。生物学的製剤の適応において、各薬剤の添付文書では「既存治療で効果不十分な疾患」という記載にとどめてあるため、手引きにおいては治験における選択基準を参考に、「効果不十分」の明確な基準を定めることとした。これにより、医療者が国際的に検証された臨床評価指標を用いて有効性を判断することを促進し、診療の標準化にも貢献すると考えられる。

安全性に関しては先行して多くの生物学的製剤が承認されてきたRAに比較してSpAの方が懸念事項はむしろ少ないが、炎症性腸疾患など一部の合併症に関してはRA患者よりもSpA患者で多く認められるために、IL-17阻害薬においては特別な配慮を記載する必要がある。

2020年に日本脊椎関節炎学会は日本リウマチ学会の関連学会となっており、本研究事業を契機として両学会が一層強固に連

別添 4

携していくことが、本邦における SpA 診療の向上に大きく寄与するものと考えられる。

E. 結論

2 つの関連学会が共同して SpA における生物学的製剤使用の手引きが策定される初めての試みが始動した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takenaka S, Ogura T, Oshima H, Izumi K, Hirata A, Ito H, Mizushina K, Inoue Y, Katagiri T, Hayashi N, Kameda H. Development and exacerbation of pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2020;30(3):558-563.
- 2) Ogura T, Hirata A, Hayashi N, Imaizumi C, Ito H, Takenaka S, Inoue Y, Takakura Y, Mizushina K, Katagiri T, Kameda H. Finger joint cartilage evaluated by semi-quantitative ultrasound score in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2020;7:539870.
- 3) Chandran V, van der Heijde DM, Fleischmann RM, Lespessailles E, Helliwell PS, Kameda H, Burgos-Vargas R, Erickson JS, Rathmann SS, Sprabery AT, Birt JA, Shuler, CL, Gallo G. Ixekizumab Treatment of Biologic-Naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis: 3-Year Results From a Phase III Clinical Trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology* 2020;59(19):2774-2784.
- 4) Combe B, Rahman P, Kameda H, Cañete JD, Gallo G, Agada N, Xu W, Genovese MC. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):14.
- 5) Shindo R, Katagiri T, Komazawa-Sakon S, Ohmura M, Takeda W, Nakagawa Y, Nakagata N, Sakuma T, Yamamoto T, Nishiyama C, Nishina T,

Yamazaki S, Kameda H, Nakano H. Regenerating islet-protein (Reg)3 β plays a critical role in attenuation of ileitis and colitis in mice. *Biochem Biophys Res* 2020;21:100738.

- 6) Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, Hall S, Kameda H, Kivitz A, Poddubnyy D, van de Sande M, Wiksten AS, Porter BO, Richards HB, Haemmerle S, Braun J. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(1):110-120.
- 7) Kameda H, Kobayashi S, Tamura N, Kadono Y, Tada K, Yamamura M, Tomita T. Non-radiographic axial spondyloarthritis. *Mod Rheumatol* 2021;31(2):277-282.

2. 学会発表

- 1) Braun J, Blanco B, Dokoupilova E, Gensler LS, Kivitz A, Hall S, Kameda H, Poddubnyy D, van de Sande M, van der Heijde D, Wiksten A, Porter BO, Richards HB, Haemmerle S, Deodhar A. Secukinumab 150 mg Significantly Improved Signs and Symptoms of Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: 52-week Results from the Phase III PREVENT Study. European Congress of Rheumatology (EULAR) 2020. 2020年6月, Frankfurt, Germany (Web).
- 2) 亀田秀人, 萩森恒平, 板倉仁枝, Chen-Yen Lin, Matthew M. Hufford, 中條航. 疾患重症度の高い活動性乾癬性関節炎患者でのイクセキズマブの有効性: 第3相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (SPIRIT-P1, 24週データ). 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会(ワークショップ). 2020年8~9月, Web.
- 3) 亀田秀人. 乾癬性関節炎診療の手引き. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム). 2020年8~9月, Web.

別添 4

- 4) Braun J, Blanco R, Dokoupilova E, Gensler LS, Kivitz A, Hall S, Kameda H, Poddubnyy D, van de Sande M, van der Heijde D, Wiksten A, Porter B, Richards H, Haemmerle S, Deodhar A. Secukinumab 150 mg significantly improved signs and symptoms of nonradiographic axial spondyloarthritis: 52-week results from the phase III PREVENT study. Perspectives in Rheumatic Disease 13th Annual Meeting, September 10-12, 2020, Virtual.
- 5) Braun J, Blanco R, Dokoupilova E, Gensler LS, Kivitz A, Hall S, Kameda H, Poddubnyy D, van de Sande M, van der Heijde D, Wiksten A, Porter B, Richards H, Haemmerle S, Deodhar A. Efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. Results from the phase III PREVENT study. 日本脊椎関節炎学会第30回総会. 2020年9月、京都 (Web) .
- 6) 片桐翔治, 高倉悠人, 井上有希, 平田絢子, 小倉剛久, 新山史郎, 亀田秀人. IL-17阻害薬による尋常性乾癬の治療経過中に抗核抗体陽性となり発熱と関節炎を認め、ウステクイヌマブが奏功した一例. 日本脊椎関節炎学会第30回総会. 2020年9月、京都 (Web開催) .
- 7) 辻創介, 川尻真也, 岩本直樹, 小池雄太, 荒牧俊幸, 藤川敬太, 中込大樹, 岡野匡志, 辻成佳, 田村直人, 三崎健太, 亀田秀人, 谷口義典, 富田哲也, 荒井研一, 小林透, 萩森恒平, 川上純. 乾癬関節炎患者における人工知能による画像診断支援システムの構築 (中間報告) . 日本脊椎関節炎学会第30回総会. 2020年9月、京都 (Web開催) .
- 8) 亀田秀人. 全身疾患としてのPsA診療. 日本脊椎関節炎学会第30回総会. 2020年9月、京都 (Web開催) .
- 9) 小倉剛久, 平田絢子, 井上有希, 片桐翔治, 高倉悠人, 久次米吏江, 武中さや佳, 伊東秀樹, 今村宗嗣, 水品研之介, 亀田秀人. 超音波検査による全身性エリテマトーデス患者の手指軟骨評価. 第48回日本臨床免疫学会総会. 2020年10月、Web開催.
- 10) Kameda H, Braun J, Hall S, Poddubnyy D, van de Sande M, Kivitz A, Wiksten A, Porter BO, Moreno SG, Richards HB, Haemmerle S, Deodhar A. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis in patients naïve to TNF inhibitor: Results from the PREVENT study. 22nd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Virtual Congress. 2020年10月、Web.
- 1) Marzo-Ortega H, Deodhar A, Blanco R, Kameda H, Kivitz A, Poddubnyy D, Magrey M, Wang J, Haemmerle S, Shete A, Braun J. Secukinumab improves pain, morning stiffness, fatigue and physical function in tumor necrosis factor inhibitor-naïve patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results from a randomized controlled phase III study. ACR Convergence 2020. 2020年11月、Web.
- 12) Braun J, Blanco R, Marzo-Ortega H, Gensler L, van den Bosch F, Kameda H, Poddubnyy D, van de Sande M, Wiksten A, Porter B, Moreno S, Shete A, Richards H, Haemmerle S, Deodhar A. Secukinumab improved signs and symptoms in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results from a randomized controlled phase III study stratified by baseline objective signs of inflammation. ACR Convergence 2020. 2020年11月、Web.
- 13) 亀田秀人. 脊椎関節炎の診断のポイント (シンポジウムS4) . 第35回日本臨床リウマチ学会. 2020年11月、誌面開催.

G. 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