

## V. 対象

### 1. 選択基準

以下のすべてを満たす患者を対象とする。

- (1) アメリカリウマチ学会(ACR)のRA分類基準(1987年)を満足する患者
- (2) 発症(持続性関節痛の出現)より2年以内の患者で、レントゲン所見上stageⅡおよびⅣでないこと
- (3) 下記の48関節中、試験開始時の疼痛関節数(圧痛または他動運動痛の認められるもの)が6個以上の患者

[調査対象関節(関節痛)]

顎関節(2), 胸鎖関節(2), 肩関節(肩鎖関節を含む)(2), 肘関節(2), 手関節(手根骨部を含む)(2), 手指(DIP関節を除く)(20), 股関節(2), 膝関節(2), 足関節(2), 足根骨部(2), 足趾(10)

- (4) 上記調査対象関節より股関節(2)を除いた46関節中、試験開始時の腫脹関節数が3個以上である患者
- (5) 試験開始時の赤沈(Westergren法)が1時間値30mm以上またはCRPが1.0mg/dl以上である患者
- (6) 年齢:20歳から70歳
- (7) 入院, 外来の別は問わない
- (8) この試験を十分に理解し, 文書による同意が得られた患者
- (9) 下記の除外基準に該当しない

### 2. 除外基準

下記に該当する患者は対象から除外する。

- (1) MTX, BUCでの治療歴のある患者
- (2) 副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン換算7.6mg/日以上)を併用されている患者
- (3) 1ヵ月以内に副腎皮質ステロイド薬の併用を開始されている患者
- (4) 心血管系疾患, 肝機能障害(GOTまたGPT値の異常), 腎機能障害(血清クレアチニン値の異常, 持続性蛋白尿), 血液疾患, 呼吸器疾患(特に肺線維症; 開始時にX線写真で確認する),

低アルブミン血症(3.0g/dl以下), 活動性消化性潰瘍, 活動性感染症, その他重篤な合併症  
および既往歴のある患者

(5) 妊婦, 本試験中に妊娠を希望する女性, 授乳中の女性, パートナーが妊娠を希望している男性患者(なお男性および女性の被験者ともに試験期間中ならびに試験終了後6ヵ月間は避妊を行なわせる)

(6) HBs抗原またはHCV抗体が陽性の患者

(7) アルコール多量飲用者

(8) その他, 医師が対象として不相当と判断した患者

## VI. 試験薬

### ①MTXプラセボカプセル

プラセボを含有し, MTX実薬と外観上識別不能なカプセル

### ②MTX 2mgカプセル

1カプセル中にMTX 2mgを含有し, MTXプラセボと外観上識別不能なカプセル

### ③BUCプラセボ錠

プラセボを含有し, BUC実薬と外観上識別不能な錠剤

### ④BUC 100mg錠

1錠中にBUC 100mgを含有し, BUCプラセボと外観上識別不能な錠剤

### ⑤葉酸 5mg錠

1錠中に葉酸 5mgを含有している錠剤

## VII. 試験方法

電話法により症例の選択基準を確認したのち 1)罹患期間(1年未満と以上), 2)CRP(2mg/dl未満と以上)での偏りを避けた薬剤組番を電話センターより伝達することにより二重盲検群間比較試験を行う。なお, 電話連絡は症例の登録を兼ねる。施設によるブロック化は行わない。

登録センター: ベルシステム24(電話番号: 0120-757-234)。

### 1. 試験期間

2年間

## 2. 試験薬剤の投与方法・投与量

試験薬を下記の用法・用量で投与する。なお、全例で葉酸5mg(フォリアミン1錠)週1回の投与をMTX(プラセボあるいは実薬)最終投与の48時間後に行う。

### ◎第1群：MTX単独群

最初の1ヵ月間：MTX 4mg/週，BUCプラセボ1錠/日，葉酸 5mg/週

次の2ヵ月間：MTX 6mg/週，BUCプラセボ2錠/日，葉酸 5mg/週

4ヵ月目以降：MTX 8mg/週，BUCプラセボ2錠/日，葉酸 5mg/週

MTXは、週4mgの場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後に服用する。週6mgの場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後、さらに翌日の朝食後に服用する。週8mgの場合には1回2カプセルを朝食後に、1回1カプセルを夕食後および翌日の朝食後に服用する。

BUCプラセボは1回1錠を食後に服用する。1日1錠の場合には朝食後に、1日2錠の場合には朝食後および夕食後に服用する。

葉酸5mg(フォリアミン1錠)をMTX最終服用後の48時間目の食後に服用する。

### ◎第2群：BUC単独群

最初の1ヵ月間：MTXプラセボ2カプセル/週，BUC 100mg/日，葉酸 5mg/週

次の2ヵ月間：MTXプラセボ3カプセル/週，BUC 200mg/日，葉酸 5mg/週

4ヵ月目以降：MTXプラセボ4カプセル/週，BUC 200mg/日，葉酸 5mg/週

MTXプラセボは、週2カプセルを服用する場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後に服用する。週3カプセルを服用する場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後、さらに翌日の朝食後に服用する。週4カプセルを服用する場合には1回2カプセルを朝食後に、1カプセルを夕食後および翌日の朝食後に服用する。

BUCは1回1錠を食後に服用する。1日1錠の場合には朝食後に、1日2錠の場合には朝食後および夕食後に服用する。

葉酸 5mg(フォリアミン1錠)をMTXプラセボ最終服用後の48時間目の食後に服用する。

### ◎第3群：MTX・BUCの2者併用群

最初の1ヵ月間：MTX 4mg/週，BUC 100mg/日，葉酸 5mg/日

次の2ヵ月間：MTX 6mg/週，BUC 200mg/日，葉酸 5mg/日

4ヵ月目以降：MTX 8mg/週，BUC 200mg/日，葉酸 5mg/日

MTXは、週 4mgの場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後に服用する。週 6mgの場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後、さらに翌日の朝食後に服用する。週 8mgの場合には1回2カプセルを朝食後に、1回1カプセルを夕食後および翌日の朝食後に服用する。

BUCは1回1錠を食後に服用する。1日1錠の場合には朝食後に、1日2錠の場合には朝食後および夕食後に服用する。

葉酸 5mg(フォリアミン1錠)をMTX最終服用後の48時間目の食後に服用する。

※ 臨床検査所見をなるべく早く、可能であれば当日中に確認する

### 3. 症例登録

試験担当医師は試験開始前に、対象患者が選択基準を満たすことを確認し、患者の同意を取得した後、症例登録票に必要事項を記入し、電話割付け先に連絡する。症例登録を行った患者については、試験開始後、1年毎に症例記録用紙を提出する。

### 4. 併用薬剤

#### 1) 抗リウマチ薬、免疫抑制薬

試験薬以外の抗リウマチ薬(Disease modifying anti-rheumatic drugs;DMARDs)および免疫抑制薬の試験中の併用は不可とする。なお、試験開始前に投与されていたMTX, BUC以外の抗リウマチ薬からの変更は可とする。

#### 2) ステロイド内服薬

試験開始1ヵ月以上前より内服している副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン換算7.5mg/日以下)の内服は継続可能とする。試験期間中、プレドニゾン換算7.5mg/日以下の範囲内での増・減量については制限しない。

#### 3) 葉酸の投与

試験開始時より全例で併用を行う。MTXないしはMTXプラセボ服用終了後、48時間目の食後に5mg(フォリアミン1錠)を週1回服用する。

#### 4) その他

試験薬剤の効果に直接影響を及ぼさないと考えられる薬剤の併用は許可するが、使用した場合は薬剤名、投与量、投与期間を症例記録用紙に記入する。

## 5. 投与中止・脱落

### 1) 投与中止基準

下記のような症例が発症した場合には、担当医師の判断により中止する。

中止した場合は、その時期、理由、状態を症例記録用紙に記載する。

担当医師は、コントローラーにキーコードの開封を依頼できる(後述)。

i) ACR疾患活動性評価のためのコアセットで、疾患活動性の改善が試験開始後6ヵ月以降の評価で20%未満である場合

ii) 明らかな副作用(自覚症状・臨床検査値の異常)が認められ、継続が困難な場合

肝障害に関してはGOT, GPTが各施設の基準範囲の2倍を越えた場合、試験を中止する

iii) 重篤な疾患の併発が認められた場合

iv) 患者から中止の申し出があった場合

v) キーコードを開封した場合

vi) その他、担当医師の判断により、継続が困難な場合

### 2) 中止後の経過観察

臨床試験を中止し、他の治療法に変更した後も、当初の予定にしたがって2年間にわたり、臨床症状、臨床検査、骨レントゲン検査(試験中止時にも施行する)を行う。また、変更した治療法についても症例記録用紙に記載する。

### 3) 脱落

予定来院日に来院せず薬剤の投与ができなくなった患者については、可能な限り、早急にその理由とその後の経過について文書または電話による問い合わせを行い、症例記録用紙に記載する。

## VIII. 調査、観察項目および時期

### 1) 登録時：患者背景

施設名、科名、試験担当医師名、患者のイニシャル、性別、生年月日、カルテ番号、同意書取得日、試験開始日、発症時期、既往歴、膠原病の家族歴、合併症の有無、合併症の治療(その治療)、RAの治療歴、RAの関節外症状、職歴、身長、体重

### 2) 試験開始時および1ヵ月毎(試験開始後最初の2ヵ月は2週間おき)：安全性の評価のため

問診, 身体所見, WBC, Hgb, Plt, TP, Alb, LDH, GOT, GPT, Alp, BUN,  
血清クレアチニン, 尿蛋白, 尿潜血

3) 試験開始時および3ヵ月毎:

a) 疾患活動性の評価のため(ACRコアセット)

・ i), ii), v), vi) に関し, 担当医師は試験開始時および試験開始後3ヵ月毎の来院時に調査し, 症例記録用紙に記入する。

・ iii), iv), vi) に関し, 試験開始時に担当医師は患者に質問用紙を手渡し, 患者に評価項目の記入方法について説明する。質問用紙は試験開始時に記入させた後, 試験開始後3ヵ月毎に記入させ, 試験担当医師が記入内容を確認する。

i) 疼痛関節数

48関節について, 圧痛または他動運動痛を示す関節痛を調査する。

ii) 腫脹関節数

疼痛関節数の調査対象関節より股関節(2)を除いた46関節について, 腫脹を有する関節数を調査する。

iii) 患者による疼痛評価(10cm水平線visual analog scale(VAS))

iv) 患者による疾患活動性の全般的評価(10cm水平線VAS)

v) 医師による疾患活動性の全般的評価(10cm水平線VAS)

vi) 患者による身体機能の評価(MHAQ)

vii) 急性期反応物質(赤沈, CRP)定量

b) その他

リウマトイド因子, 抗核抗体, IgG, IgA, IgM

HLA-DRB1(試験開始時; 研究班負担)

保存用血清(試験開始時; 研究班負担)

4) 開始時, 1年目, 2年目および中止時: 骨破壊の進行程度の評価のため

両手, 足趾の骨のレントゲン(正面)

## IX. 評価

1) Primary end points:

(1) ACR疾患活動性評価のためのコアセット(下記参照)で, 50%以上の疾患活動性の改善が2年間維持でき, かつ副作用の出現がないこと

(2)試験開始時と比較した1年後および2年後の手と足のレントゲン所見の進展度(Sharpの変法)

2) Additional measures :

(1)ACR疾患活動性評価のためのコアセット(下記参照)で、20%以上の疾患活動性の改善が2年間維持でき、かつ副作用の出現がないこと

(2)骨破壊の進行を規定する諸因子の分析

(3)ACRコアセットの各指標

[ACR疾患活動性評価のためのコアセットを用いた50%(20%)以上改善の定義]

疼痛関節数および腫脹関節数が50%(20%)以上減少し、かつ以下の5項目中3項目で50%(20%)以上の改善が認められた症例を50%(20%)以上改善とする。

- ①患者による疼痛評価(10cm水平線VAS)
- ②患者による疾患活動性の全般的評価(10cm水平線VAS)
- ③医師による疾患活動性の全般的評価(10cm水平線VAS)
- ④患者による身体機能の評価(MHAQ)
- ⑤急性期反応物質(赤沈またはCRP)

3) 安全性の評価指標

- (1) 有害事象発現率
- (2) 有害事象による投与中止率
- (3) 副作用発現率
- (4) 概括安全度

X. 目標症例数

目標例数は各群100例、合計300例とする。

XI. 試験登録期間

登録期間は1999年1月～2000年3月末とする。

## 臨床試験実施計画

### I. この協同臨床試験の必要性

現在、我が国には約40万人の慢性関節リウマチ(RA)患者が存在し、関節の疼痛、変形のため、QOLが低下し、社会での活動が制限されている。また、患者の疼痛も甚だしく、さらに、多くの治療費を要するの事実である。

しかし、現在用いる抗リウマチ薬では関節破壊を完全に防止することはできず、患者の苦痛、QOLの改善を果たすこともできない。そこで、抗リウマチ薬の併用による強力な抗リウマチ作用が新しい治療法として期待される。一方、この様な強力な治療を必要とする症例を早期に鑑別することも必要である。

本試験は、早期RA患者を対象に2種類の抗リウマチ作用を有する薬剤による併用療法の関節破壊、関節炎沈静に対する有効性と副作用を明らかにするとともに、関節破壊の速やかな症例を早期に特定する指標を見いだすために計画した。

### II. 目的

慢性関節リウマチ(RA)の治療の第一の目的は、関節破壊の阻止である。そのためには、1)より強力な治療薬の開発、2)抗リウマチ薬による早期治療法の確立、および3)併用療法の確立、が当面の課題である。

今回の研究では、早期RA患者を対象として、我国で利用可能な抗リウマチ作用を有する薬剤の2者併用療法の長期有用性を多施設共同で二重盲検無作為割り付けによる比較対照試験によって明らかにすることを主目的とする。さらに、強力な治療にもかかわらず関節破壊の進行する症例の予測因子も探求する。

なお、本臨床試験はヘルシンキ宣言の理念に則って計画する。

### III. 臨床試験のデザイン

多施設二重盲検群間比較試験

### IV. 調査対照薬剤

Methotrexate(メトトレキサート; MTX)単独, bucillamine(リマチル: BUC)単独, と methotrexateとbucillamineの2者併用療法



## V. 対象

### 1. 選択基準

以下のすべてを満たす患者を対象とする。

- (1) アメリカリウマチ学会(ACR)のRA分類基準(1987年)を満足する患者
- (2) 発症(持続性関節痛の出現)より2年以内の患者で、レントゲン所見上stageⅢおよびⅣでないこと
- (3) 下記の48関節中、試験開始時の疼痛関節数(圧痛または他動運動痛の認められるもの)が6個以上の患者

[調査対象関節(関節痛)]

顎関節(2), 胸鎖関節(2), 肩関節(肩鎖関節を含む)(2), 肘関節(2), 手関節(手根骨部を含む)(2), 手指(DIP関節を除く)(20), 股関節(2), 膝関節(2), 足関節(2), 足根骨部(2), 足趾(10)

- (4) 上記調査対象関節より股関節(2)を除いた46関節中、試験開始時の腫脹関節数が3個以上である患者
- (5) 試験開始時の赤沈(Westergren法)が1時間値30mm以上またはCRPが1.0mg/dl以上である患者
- (6) 年齢: 20歳から70歳
- (7) 入院, 外来の別は問わない
- (8) この試験を十分に理解し, 文書による同意が得られた患者
- (9) 下記の除外基準に該当しない

### 2. 除外基準

下記に該当する患者は対象から除外する。

- (1) MTX, BUCでの治療歴のある患者
- (2) 副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン換算7.6mg/日以上)を併用されている患者
- (3) 1ヵ月以内に副腎皮質ステロイド薬の併用を開始されている患者
- (4) 心血管系疾患, 肝機能障害(GOTまたGPT値の異常), 腎機能障害(血清クレアチニン値の異常, 持続性蛋白尿), 血液疾患, 呼吸器疾患(特に肺線維症; 開始時にX線写真で確認する),

低アルブミン血症(3.0g/dl以下), 活動性消化性潰瘍, 活動性感染症, その他重篤な合併症  
および既往歴のある患者

(5) 妊婦, 本試験中に妊娠を希望する女性, 授乳中の女性, パートナーが妊娠を希望している男性患者(なお男性および女性の被験者ともに試験期間中ならびに試験終了後6ヵ月間は避妊を行わせる)

(6) HBs抗原またはHCV抗体が陽性の患者

(7) アルコール多量飲用者

(8) その他, 医師が対象として不相当と判断した患者

## VI. 被験者の同意

担当医師は試験開始前に, 対象となる患者本人に下記の1.から17.の内容について, 別に定める文書に基づいて十分に説明し, 患者本人が内容をよく理解したことを確認したうえで, 本試験への参加について患者本人の自由意志による同意を文書で得る。取得した同意書は, 1部はカルテに貼付し, 1部は担当医師が保存する。また, その写しを患者に渡す。担当医師は同意書取得年月日および同意書取得の方法を症例記録用紙に記入する。

同意文書が改訂された場合は, その都度上記手順により再度同意を得る。

1. 本試験が研究を伴うこと
2. 本試験の目的
3. 本試験の方法
4. 患者の本試験への参加予定期間
5. 本試験に参加する予定の被験者数
6. 予測される臨床上の利益および危険性または不便
7. 当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性
8. 本試験に関する健康被害が発生した場合に, 被験者が受けることのできる治療および補償
9. 本試験への参加は患者の自由意思によるものであり, 被験者は本試験への参加を随時拒否または撤回することができること。また, 拒否, 撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり, 本試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
10. 本試験への参加の継続について, 被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得ら

れた場合には、速やかに、被験者に伝えられること

11. 本試験への参加を中止させる場合の条件またはその理由

12. 研究班および規制当局が、原資料を閲覧できること。その際、患者の秘密は保全されること。なお、同意文書に患者が記名捺印または署名することによって、閲覧をみとめたことになること

13. 本研究の結果が公表される場合があっても、患者の秘密は保全されること

14. 被験者が費用を負担する必要がある場合にはその内容

15. 本試験の担当医師の氏名、職名、連絡先

16. 患者が試験および被験者の権利に関して、さらに情報が欲しい場合、または試験に関連する健康被害が生じた場合に、連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口

17. 被験者が守るべき事項

同意書：別紙参照。

## VII. 試験薬の説明

### 1. 試験薬

#### ①MTXプラセボカプセル

プラセボを含有し、MTX実薬と外観上識別不能なカプセル

#### ②MTX 2mgカプセル

1カプセル中にMTX 2mgを含有し、MTXプラセボと外観上識別不能なカプセル

#### ③BUCプラセボ錠

プラセボを含有し、BUC実薬と外観上識別不能な錠剤

#### ④BUC 100mg錠

1錠中にBUC 100mgを含有し、BUCプラセボと外観上識別不能な錠剤

#### ⑤葉酸 5mg錠

1錠中に葉酸 5mgを含有している錠剤

### 2. 試験薬が識別不能性の確認および割り付け

研究班がコントローラーを指名し、全てコントローラーの責任により行う。

### 3. 試験薬の管理

1) 試験薬は試験実施医療機関の試験薬管理者が管理する。試験薬管理者は研究班が作成した当該試験薬の受領、保管、処方ならびに返却等に関する手順書、ならびに各医療機関の手順書に従って、試験薬の保管、管理およびそれらの記録を行う。

2) 試験薬は、下記の如く電話センターで患者に割り当てる薬剤組番を決定し、割り当て後はその患者専用とし、他の患者には使用しない。

3) 試験薬は室温にて保存する。

#### 5. 試験薬の回収

外箱および使用しなかった試験薬は、キーオープンの前に試験薬管理者が封印した上で、研究班が回収する。試験薬管理者は研究班が回収するまで試験薬を破棄せず保管する。

### VIII. 試験方法

電話法により症例の選択基準を確認したのち 1)罹患期間(1年未満と以上), 2)CRP(2.0mg/dl未満と以上)での偏りを避けた薬剤組番を電話センターより伝達することにより二重盲検群間比較試験を行う。なお、電話連絡は症例の登録を兼ねる。施設によるブロック化は行わない。

登録センター：ベルシステム24(電話番号：0120-757-234)。

#### 1. 試験期間

2年間

#### 2. 試験薬剤の投与方法・投与量

試験薬を下記の用法・用量で投与する。なお、全例で葉酸5mg(フォリアミン1錠)週1回の投与をMTX(プラセボあるいは実薬)最終投与の48時間後に行う。

##### ◎第1群：MTX単独群

最初の1ヵ月間：MTX 4mg/週，BUCプラセボ1錠/日，葉酸 5mg/週

次の2ヵ月間：MTX 6mg/週，BUCプラセボ2錠/日，葉酸 5mg/週

4ヵ月目以降：MTX 8mg/週，BUCプラセボ2錠/日，葉酸 5mg/週

MTXは、週4mgの場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後に服用する。週6mgの場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後、さらに翌日の朝食後に服用する。週8mgの場合には1回2カプセルを朝食後に、1回1カプセルを夕食後および翌日の朝食後に服用する。

BUCプラセボは1回1錠を食後に服用する。1日1錠の場合には朝食後に、1日2錠の場合には朝食後および夕食後に服用する。

葉酸5mg(フォリアミン1錠)をMTX最終服用後の48時間目の食後に服用する。

◎第2群：BUC単独群

最初の1ヵ月間：MTXプラセボ2カプセル/週，BUC 100mg/日，葉酸 5mg/週

次の2ヵ月間：MTXプラセボ3カプセル/週，BUC 200mg/日，葉酸 5mg/週

4ヵ月目以降：MTXプラセボ4カプセル/週，BUC 200mg/日，葉酸 5mg/週

MTXプラセボは、週2カプセルを服用する場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後に服用する。週3カプセルを服用する場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後、さらに翌日の朝食後に服用する。週4カプセルを服用する場合には1回2カプセルを朝食後に、1カプセルを夕食後および翌日の朝食後に服用する。

BUCは1回1錠を食後に服用する。1日1錠の場合には朝食後に、1日2錠の場合には朝食後および夕食後に服用する。

葉酸 5mg(フォリアミン1錠)をMTXプラセボ最終服用後の48時間目の食後に服用する。

◎第3群：MTX・BUCの2者併用群

最初の1ヵ月間：MTX 4mg/週，BUC 100mg/日，葉酸 5mg/日

次の2ヵ月間：MTX 6mg/週，BUC 200mg/日，葉酸 5mg/日

4ヵ月目以降：MTX 8mg/週，BUC 200mg/日，葉酸 5mg/日

MTXは、週 4mgの場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後に服用する。週 6mgの場合には1回1カプセルを朝食後および夕食後、さらに翌日の朝食後に服用する。週 8mgの場合には1回2カプセルを朝食後に、1回1カプセルを夕食後および翌日の朝食後に服用する。

BUCは1回1錠を食後に服用する。1日1錠の場合には朝食後に、1日2錠の場合には朝食後および夕食後に服用する。

葉酸 5mg(フォリアミン1錠)をMTX最終服用後の48時間目の食後に服用する。

※ 臨床検査所見をなるべく早く、可能であれば当日中に確認する

### 3. 症例登録

試験担当医師は試験開始前に、対象患者が選択基準を満たすことを確認し、患者の同意を取

得した後、症例登録票に必要事項を記入し、電話割付け先に連絡する。症例登録を行った患者については、試験開始後、1年毎に症例記録用紙のコピーを提出する。

#### 4. 併用薬剤

##### 1) 抗リウマチ薬、免疫抑制薬

試験薬以外の抗リウマチ薬(Disease modifying anti-rheumatic drugs;DMARDs)および免疫抑制薬の試験中の併用は不可とする。なお、試験開始前に投与されていたMTX, BUC以外の抗リウマチ薬からの変更は可とする。

##### 2) ステロイド内服薬

試験開始1ヵ月以上前より内服している副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン換算7.5mg/日以下)の内服は継続可能とする。試験期間中、プレドニゾン換算7.5mg/日以下の範囲内の増・減量については制限しない。

##### 3) 葉酸の投与

試験開始時より全例で併用を行う。MTXないしはMTXプラセボ服用終了後、48時間目の食後に5mg(フォリアミン1錠)を週1回服用する。

##### 4) その他

試験薬剤の結果に直接影響を及ぼさないと考えられる薬剤の併用は許可するが、使用した場合は薬剤名、投与量、投与期間を症例記録用紙に記入する。

#### 5. 投与中止・脱落

##### 1) 投与中止基準

下記のような症例が発症した場合には、担当医師の判断により中止する。

中止した場合は、その時期、理由、状態を症例記録用紙に記載する。

担当医師は、臨床試験実施計画書に記載された緊急用キーコードの開封の手順に従い、コントローラーにキーコードの開封を依頼できる(後述)。

i) ACR疾患活動性評価のためのコアセットで、疾患活動性の改善が試験開始後6ヵ月以降の評価で20%未満である場合(改善の定義の詳細についてはXI. 評価の項目を参照)。

ii) 明らかな副作用(自他覚症状・臨床検査値の異常)が認められ、継続が困難な場合。

肝障害に関してはGOT, GPTが各施設の基準範囲の2倍を越えた場合、試験を中止する。

iii) 重篤な疾患の併発が認められた場合。

- iv) 患者から中止の申し出があった場合。
- v) キーコードを開封した場合。
- vi) その他、担当医師の判断により、継続が困難な場合。

## 2) 中止後の経過観察

臨床試験を中止し、他の治療法に変更した後も、当初の予定にしたがって2年間にわたり、臨床症状、臨床検査、骨レントゲン検査(試験中止時にも施行する)を行う。また、変更した治療法についても症例記録用紙に記載する。

## 3) 脱落

予定来院日に来院せず薬剤の投与ができなくなった患者については、可能な限り、早急にその理由とその後の経過について文書または電話による問い合わせを行い、症例記録用紙に記載する。

## IX. 調査、観察項目および時期

### 1) 登録時：患者背景

施設名、科名、試験担当医師名、患者のイニシャル、性別、生年月日、カルテ番号、同意書取得日、試験開始日、発症時期、既往歴、膠原病の家族歴、合併症の有無、合併症の治療(その治療)、RAの治療歴、RAの関節外症状、職歴、身長、体重

### 2) 試験開始時および1ヵ月毎(試験開始後最初の2ヵ月は2週間おき)：安全性の評価のため

問診、身体所見、WBC、Hgb、Plt、TP、Alb、LDH、GOT、GPT、Alp、BUN、Cr、尿蛋白、尿潜血

### 3) 試験開始時および3ヵ月毎：

#### a) 疾患活動性の評価のため(ACRコアセット)

・ i), ii), v), vi) に関し、担当医師は試験開始時および試験開始後3ヵ月毎の来院時に調査し、症例記録用紙に記入する。

・ iii), iv), vi) に関し、担当医師は患者に質問用紙を手渡し、患者に評価項目の記入方法について説明する。質問用紙は試験開始後3ヵ月毎に記入させ、試験担当医師が記入内容を確認する。

#### i) 疼痛関節数

下記の48関節について、圧痛または他動運動痛を示す関節痛を調査する。

[調査対象関節 (関節数)]

顎関節(2), 胸鎖関節(2), 肩関節(肩鎖関節を含む)(2), 肘関節(2), 手関節(手根骨部を含む)(2), 手指(DIP関節を除く)(20), 股関節(2), 膝関節(2), 足関節(2), 足根骨部(2), 足趾(10)

ii) 腫脹関節数

上記の疼痛関節数の調査対象関節より股関節(2)を除いた46関節について, 腫脹を有する関節数を調査する。

iii) 患者による疼痛評価(10cm水平線visual analog scale(VAS))

来院日当日(または中止日)の患者による疼痛の評価を調査する。疼痛の程度を, 左端を「まったく痛みがない」, 右端を「これまでに感じた最大の痛み」とした10cm水平VASを用い自己評価してもらい「リウマチ日記」にあるVASに斜め線(/)をつけてもらう。患者がつけた位置までの左端からの距離(mm)を計測する。

iv) 患者による疾患活動性の全般的評価(10cm水平線VAS)

来院当日(または中止日)の患者による疾患活動性の全般評価を調査する。全般的な慢性関節リウマチの病状を, 左端を「まったく具合の悪いところがない」, 右端を「これまでで最も具合が悪い」とした10cm水平VASを用い自己評価してもらい「リウマチ日記」にあるVASに斜め線(/)をつけてもらう。患者がつけた位置までの左端からの距離(mm)を計測する。

v) 医師による疾患活動性の全般的評価(10cm水平線VAS)

来院当日(または中止日), 担当医師が疾患活動性の全般評価を行う。全般的な慢性関節リウマチの活動性を, 左端を「活動性なし」, 右端を「活動性が最も高い」とした10cm水平VASを用い「リウマチ日記」にあるVASに斜め線(/)をつける。左端からの距離(mm)を計測する。

vi) 患者による身体機能の評価(MHAQ)

MHAQ(Modified Health Assessment questionnaire)を用いて, 来院当日(または中止日), より1週間を振り返り患者による身体機能の評価を調査する。8種類の日常生活動作について, ①問題なくできる, ②多少困難だができる, ③かなり困難だが何とかできる, ④一人では全くできない, のうちどの状態にあてはまるかを自己評価してもらい, 「リウマチ日記」にある該当部分に○をつけてもらう。①問題なくできる(0点), ②多少困難だができる(1点), ③かなり困難だが何とかできる(2点), ④一人では全くできない(3点)と点数化し合計点を算出する。

vii) 急性期反応物質(赤沈, CRP)定量



b) その他

リウマトイド因子, 抗核抗体, IgG, IgA, IgM

HLA-DRB1 (試験開始時; 研究班負担)

保存用血清 (試験開始時; 研究班負担)

- 4) 開始時, 1年目, 2年目および中止時: 骨破壊の進行程度の評価のため  
両手, 足趾の骨レントゲン(正面)

X. 安全性の観察, 検査および評価項目

(1) 有害事象

試験期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象を有害事象とする。ただし, 原疾患の悪化についてはここで有害事象とせず, 疾患活動性の評価(前項)において取り扱う。

1) 有害事象(自他覚症状・身体徴候)

有害事象としての自他覚症状・身体徴候が発現した場合は, 原則として, その症状・身体徴候が消失するまで追跡調査を行い, 有害事象の内容, 程度(軽度, 中等度, 重篤), 処置(継続, 中止等), 治療の内容および経過(発現日, 消失日)を症例記録用紙に記載する。また, 患者の状態, 合併症, 併用薬, 治療薬投与との時間的關係等を勘案して, 試験薬と有害事象との関連性を下記の4段階で判定し, その理由を記載する。

0. 関連なし    1. たぶん関連なし    2. たぶん関連あり    3. 関連あり

関連性の否定できないもの(上記2および3)を副作用として扱う

2) 有害事象(臨床検査):

試験開始時および1ヵ月毎(試験開始後最初の2ヵ月は2週間おき)に下記項目について検査を実施する。測定は試験実施医療機関において行う。試験担当医師は診療当日に検査項目のデータを確認する。検査結果は試験担当医が症例記録用紙に記載する。

各検査値について試験薬投与前後の推移から変動の種類(通常変動<生理的変動, 測定誤差等>または異常変動)を試験担当医師が判定する(試験薬投与前後で20%以上の変化がみられた項目については, 変動の種類を判定理由を記載する)。

異常変動が認められたものを有害事象として扱う。

臨床的意義のある異常変動が認められた場合は, 試験薬との関連性を以下の4段階で判定

し、その理由を記載する。

0. 関連なし    1. たぶん関連なし    2. たぶん関連あり    3. 関連あり

関連性の否定できないもの(上記2および3)を副作用として扱う。

副作用(試験薬との関連性が否定されない異常変動)がみられた項目については試験薬投与前値あるいは正常範囲内に回復するまで、または投与終了後の経過から薬剤との関連性が否定できると試験担当医師が判断する時点まで追跡調査を行う。

(検査項目)

①一般血液検査

白血球数, ヘモグロビン, 血小板数

②血液生化学検査

総蛋白, アルブミン, LDH, GOT, GPT, Alp, BUN, クレアチニン

③尿検査

蛋白, 潜血

(2) 概括安全度

試験終了時または中止時に、試験薬投与中の副作用を考慮して下記の4段階で判定する。

1. 安全である：副作用(薬剤との因果関係が否定できない自他覚症状・身体徴候または臨床検査値異常変動)の出現なし
2. ほぼ安全である：副作用(薬剤との因果関係が否定できない自他覚症状・身体徴候または臨床検査値異常変動)が出現したが、特に処置を必要とせず投与継続可能と判断される程度
3. やや問題がある：副作用(薬剤との因果関係が否定できない自他覚症状・身体徴候または臨床検査値異常変動)が出現し、処置を必要とするが、投与継続可能と判断される程度
4. 問題がある：重篤な副作用(薬剤との因果関係が否定できない自他覚症状・身体徴候または臨床検査値異常変動)があり、投与継続が不可能、あるいは投与を中止すべきと判断される程度

## XI. 評価

### 1) Primary end points:

(1) ACR疾患活動性評価のためのコアセット(下記参照)で、50%以上の疾患活動性の改善が2

年間維持でき、かつ副作用の出現がないこと

(2)試験開始時と比較した1年後および2年後の手と足のレントゲン所見の進展度(Sharpの変法)

2) Additional measures :

(1)ACR疾患活動性評価のためのコアセット(下記参照)で、20%以上の疾患活動性の改善が2年間維持でき、かつ副作用の出現がないこと

(2)骨破壊の進行を規定する諸因子の分析

(3)ACRコアセットの各指標

[ACR疾患活動性評価のためのコアセットを用いた50%(20%)以上改善の定義]

疼痛関節数および腫脹関節数が50%(20%)以上減少し、かつ以下の5項目中3項目で50%(20%)以上の改善が認められた症例を50%(20%)以上改善とする。

①患者による疼痛評価(10cm水平線VAS)

②患者による疾患活動性の全般的評価(10cm水平線VAS)

③医師による疾患活動性の全般的評価(10cm水平線VAS)

④患者による身体機能の評価(MHAQ)

⑤急性期反応物質(赤沈またはCRP)

## XII. 試験の安全性を確保するための事項

### 1. 重篤な有害事象(副作用・偶発症・臨床検査値異常変動)が発生した場合の措置

試験期間中に、下記の6項目に該当する重篤な有害事象が発生した場合には、直ちに適切な処置をほどこすとともに、試験担当医師はその所属する医療機関の長および研究班長または事務局に速やかに(発現を知り得てから24時間以内)口頭で報告し、3日以内に文書で報告書を提出する(治験中の重篤な有害事象発生報告書(第一報)に準ずる)。さらに第一報を提出した後7日以内に、報告書(治験中の重篤な副作用等に関する報告書(第二報)に準ずる)を提出する。

研究班長(事務局)は症例を検討し、必要に応じて全ての試験実施医療機関の試験担当医師にその詳細および注意事項等を連絡する。

研究班長(事務局)：聖マリアンナ医科大学 内科学・臨床検査医学

市川陽一

山田秀裕, 浜 信昭

Tel : 044-977-8111

内線4108(市川), 4288(山田, 浜), 4285(医局; 井上朋子)

Fax : 044-977-2696(市川), 044-976-7112(山田, 浜, 井上)

夜間連絡先(自宅)：市川陽一(03-3314-1045)

山田秀裕(03-5451-2884)

浜 信昭(03-3712-2913)

#### 〈重篤な有害事象〉

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常を来すもの
6. その他、試験担当医師が重篤な有害事象と判断したもの

#### 2. 新たな情報の提供

研究班長は当該試験薬の安全性等に関する新たな情報を得た場合、速やかに臨床試験小委員会、医学統計アドバイザー、コントローラーと協議したうえで、必要な措置(各施設試験責任医師、試験実施医療機関の長、試験担当医師への報告および試験全体の中止等の連絡)を講ずる。

#### 3. 緊急用キーコードの開封

(1)試験担当医師は医療上の緊急時に当該試験薬がどの投与群であることを識別する必要があるが生じた場合、速やかにコントローラーに緊急用キーコードの開封を依頼する。

※コントローラーとの連絡ができない場合には、医学統計アドバイザーに連絡する。

(2)コントローラーは、緊急用キーコードを開封した後、試験担当医師に当該試験薬の投与群を連絡する。