

201023045A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

# 抗リウマチ薬の時間薬物療法の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤 秀人

平成23 (2011) 年 5 月

## 目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	3
抗リウマチ薬の時間薬物療法の確立	4
III. 分担研究報告書	11
関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサートの時間薬物療法	12
抗リウマチ薬の投薬時刻の違いによる関節炎抑制効果への影響	19
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
V. 研究成果の刊行物・別刷	27

## I. 構成員名簿

平成22年度 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業  
抗リウマチ薬の時間薬物療法の確立

構成員名簿

	氏名	職名	所属	所属施設の所在地
代表	藤 秀人	教授	富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）医療薬学研究室	〒930-0194 富山市杉谷2630
分担	井田弘明	准教授	久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部 門	〒830-0011 久留米市旭町67

## II. 総括研究報告書



## 抗リウマチ薬の時間薬物療法の確立

研究代表者：藤 秀人

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）医療薬学研究室 教授

### 研究要旨

本研究では、早朝に現れる四肢の関節のこわばり等の関節リウマチ (RA) 患者特有の生体リズムに着目し、抗 RA 薬の効果・副作用に及ぼす投薬時刻の影響について研究した。RA 患者を対象とした臨床研究では、各被験者が投薬されていたメトトレキサート (MTX) の投薬スケジュールを基盤に、投与量および投薬回数を変更せずに、MTX を 1 日 1 回寝る前に投薬する投薬スケジュールで 3 ヶ月間効果を評価した。その結果、治療効果の指標である DAS28 は、時間治療開始前と比較し時間治療開始後 3 ヶ月で有意に減少し、23.5%の被験者が臨床的寛解に到達した。さらに、3 ヶ月間の試験終了後、再同意を得た被験者に対し、時間治療を継続した結果、約 6 ヶ月目において 25%の被験者で臨床的寛解が維持されていた。現在、無作為化二重盲検比較試験を実施しており、この試験の結果を待たなければならないが、投与量や投薬回数を変更することなく、投薬時刻のみの変更で安全性を維持しつつ治療効果の向上が得られる MTX の時間治療は、RA の薬物療法にとって有用な治療法の一つになると考えられる。

これまで、当研究グループでは、MTX を用いて、RA 患者及び RA モデル動物を対象に時間薬物療法の有用性を評価し、投薬タイミングを考慮することで、より効果的な抗リウマチ効果が得られることを明らかにしてきた。そこで、本研究では、本邦で使用されている疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) のうちタクロリムス (FK506) 及びミゾリビン (Miz) を対象に、抗 RA 効果及び副作用に及ぼす投薬時刻の影響について検討した。コラーゲン誘導関節炎 (CIA) マウスを対象に、FK506 (4mg/kg) を 9:00 もしくは 21:00 に連日腹腔内投与した結果、関節炎スコアの中央値は control 群で 17、9:00 投薬群で 4.5、21:00 投薬群で 11.5 であり、9:00 投薬群の関節炎スコアは、control 群及び 21:00 投薬群と比較し有意に低値を示した。CIA ラットにコラーゲン感作後翌日より Miz (10 mg/kg) を 5:00 もしくは 17:00 に連日 28 日間投薬し、抗 RA 効果の指標として関節炎スコア等を評価した。その結果、Miz 投薬群は、control 群と比較し有意に関節炎スコアを低下させた。また、5:00 投薬群は、17:00 投薬群と比較して有意な関節炎スコア抑制効果を示した。実験動物を用いた FK506 および Miz の時間薬理学的

な効果が、MTXと同様に認められることが明らかとなった。以上より、MTXのみならずFK506やMizにおいても時間薬物療法を適応することで、より高い治療効果が得られるのではないかと考えられる。

#### 共同研究者

井田弘明：久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門  
准教授

#### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は関節滑膜を病変の主座とする進行性の全身性炎症性疾患である。RA の症状は朝のこわばりが特徴的であり、RA の病態には関節滑膜における血管新生や炎症性細胞浸潤、滑膜細胞増殖、軟骨・骨破壊などが挙げられ、これらの病態形成には過剰に産生されるサイトカインが大きく関与するといわれている。なかでも炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) や interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、interleukin-6 (IL-6) は RA 患者の血中や関節滑液中で高濃度に発現している。これらのサイトカインの複合的な作用の結果、関節炎は改善と憎悪を繰り返しながら進行し、さらに軟骨・骨破壊を起こし関節の変形に至る。これにより患者の日常労作は障害され、生活の質 (QOL) は著しく低下する。このため、患者の QOL 向上を目指し、より効果的な治療法の開発が期待されている。

長年にわたり RA の薬物治療は痛みを抑制することに注視され、非ステロ

イド性抗炎症薬 (NSAID) や副腎皮質ホルモン薬が投薬されてきた。これらの治療は、痛みの抑制においてある程度の成果を挙げてきたが、関節破壊という RA の本質的な問題には十分に対応することはできなかった。疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) は、炎症自体を抑える作用は有さないものの、RA の免疫異常を修飾することによって RA の活動性をコントロールすることができる薬物である。なかでも、抗がん剤として使用されていたメトトレキサート (MTX) は、抗リウマチ効果の作用機序に不明な点が多いものの、american college of rheumatology (ACR) 改善率や関節炎抑制効果、生活改善効果が実証されており、アンカードラッグとして RA 薬物療法の中心的な役割を担っている。

また、近年では、抗ヒト TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体製剤であるインフリキシマブやエタネルセプトなどの生物学的製剤が開発され、これらの薬物は RA の炎症反応に関与する炎症性サイトカインの作用を効果的に抑制することで、従来の抗 RA 薬と比較して高い有効性を示している。RA 薬物治療は今まさにパラダイムシフトの真ただ中にあり、この機会にもう一度 RA 病態の特徴や薬物の特性を理解し、より効果的な治療法の構築が必要で

あると考えられる。

そこで、本年度の研究では、RA 治療における第一選択薬である MTX に着目し、MTX の投薬時刻の違いによる治療効果への影響について臨床試験を実施した（藤、井田）。また、RA モデル動物を対象に、本邦で使用されている疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) のうちタクロリムス (FK506) 及びミゾリビン (Miz) の時間薬理学的効果を評価した。

## B. 研究方法

### I. RA 患者を対象とした MTX の時間治療（藤、井田）

対象被験者は、年齢 20 歳以上で RA と診断され disease activity score (DAS) 28 が 3.2 以上であり、現在 RA に対する治療にて MTX を投薬され、生物学的製剤を使用していないまたは使用の意思を持たない患者とした。臨床研究は、上記の基準を満たしインフォームド・コンセントが得られた被験者に対し、被験者が投薬されていた既存の投与方法を基準とし、1 週間における総投与量及び投薬回数は変更せず、時間治療型 MTX 投薬レジメンでは、1 日 1 回寝る前投薬とし、時間治療開始後 3 ヶ月間評価した。主要評価項目の有効性には European league against rheumatism (EULAR) 改善基準及び DAS28 による疾患活動性、modified health assessment questionnaire (MHAQ) を、有害事象については白血球減少を評価した。

また、上記にて 3 ヶ月間の試験終了

後、再度インフォームド・コンセントを行い、同意が得られた 16 名の被験者を対象に、長期の MTX の時間治療による有効性試験を行った。投与方法は、先の試験に準拠し、評価項目としては DAS28 を算出した。

### II. FK506 および Miz の時間薬理学的影響（藤）

自由摂食飲水、明暗周期（明期 7:00–19:00）条件下で 1 週間以上飼育した DBA/1J マウスまたは LEW ラットに対して、II 型コラーゲンを感作し、コラーゲン誘発関節炎 (CIA) モデル動物を作成した。CIA マウスを対象に FK506 (4 mg/kg) を 9:00 または 21:00 に初回感作後 17 日目 (day 17) より 3 週間連日腹腔内投与し、day 17、24、31 及び 38 における関節炎スコアを評価した。また、CIA マウスにおいて day 24、31 及び 38 の 9:00、13:00、17:00、21:00、1:00 及び 5:00 のいずれかに採血し、未感作の DBA/1J マウス (normal 群) においても上記 6 時点のいずれかに採血し、血漿中サイトカイン濃度を測定した。CIA ラットを対象に Miz (10 mg/kg) を初回感作後翌日 (day 1) より 5:00 及び 17:00 に 28 日間連日経口投薬し、関節炎スコアを経日的に観察した。

### （倫理への配慮）

臨床研究では、長崎大学病院および佐世保中央病院 臨床研究倫理委員会の承認を受け、試験内容は UMIN Clinical Trials Registry に登録した。倫



理指針に従い、患者情報の匿名化などに配慮して臨床試験を実施した。動物実験は、長崎大学実験動物委員会の了承を受け、指針に基づき実施した。

## C. 研究結果

### I. RA 患者を対象とした MTX の時間治療（藤、井田）

3ヶ月間の試験の結果、17例の被験者が解析対象となった。男性は5例、女性は12例であり、平均年齢は61歳であった。DAS28（平均値）は、時間治療開始前と比較し時間治療開始後3ヶ月で有意に減少し、23.5%の被験者が臨床的寛解に到達した。また、試験開始前と3ヶ月後のMHAQ（平均値）は、0.63と0.43であり、3ヶ月間の時間治療によりMHAQは顕著に改善した。一方、重篤な副作用は認められなかった。

上記の試験終了時に時間治療の長期投薬試験に関するインフォームド・コンセントを実施し、17例の被験者のうち16例から同意が得られた。中間解析として、時間治療開始後約6ヶ月目におけるDAS28を判定した結果、25%の被験者で臨床的寛解が認められた。

### II. FK506 および Miz の時間薬理学的影響（藤）

血漿中TNF- $\alpha$ が高値を示す9:00と低値を示す21:00を投薬時刻に設定し、FK506の投薬時刻を9:00または21:00に設定し、関節炎スコアへの投薬時刻の影響を検討した結果、初回感作後day 38における関節炎スコアの中央値

はcontrol群と比較し9:00投薬群で約1/4、21:00投薬群で約1/2となり、9:00投薬群は21:00投薬群と比較して有意な関節炎スコア抑制効果を示した。

次に、炎症反応が増加する時刻の5:00と低下する17:00を投薬時刻に設定し、Mizの投薬時刻の違いによる抗リウマチ効果への影響を評価したところ、5:00投薬群および17:00投薬群でControl群と比較し有意に低い関節炎スコアを示した。さらに、5:00投薬群は、17:00投薬群と比較し有意に関節炎を抑制した。

また、いずれの薬物においても、重篤な副作用は認められなかった。

## D. 考察

### I. RA 患者を対象とした MTX の時間治療（藤、井田）

本邦では、MTXの投薬は1週間を1単位として1日目朝・夕、2日目朝を基本とする投薬がなされている。RA患者では、早朝にこわばりや炎症性サイトカインが増加する概日リズムがあることから、動物実験の結果を含め総合的に判断すると、RA患者では夜間にのみMTXを投薬することで、より高い抗リウマチ効果が得られるのではないかと考えられた。そこで、本研究ではRA患者を対象に従来の治療法からMTXの投与量や投薬回数を変えずに服用時刻のみを寝る前に変更する時間治療を実施することで、治療効果が得られるか否か検討した。17例の試験データではあるが、時間治療開始後わずか1ヶ月でDAS28が有意

に軽減し、3 ヶ月間の試験期間中に 23.5%の被験者で臨床的寛解に到達した。本研究で得られたデータとして特徴的なものとして、腫脹関節痛数が多い被験者で減少した。また、全身健康状態は、試験開始前後で顕著な変化はなかった。このことから、試験実施に当たって、我々の説明によるプラセボ効果によって DAS28 が改善したものとは考えにくく、時間治療導入によって関節痛や炎症、全身健康状態などの複合的な改善によって、治療効果が認められたものと考えられる。また、寝る前に投薬する時間治療を導入することで MTX 排泄遅延による副作用の増大が危惧されたが、骨髄抑制が現れた被験者はなく、安全に MTX の投薬が実施できている。

## II. FK506 および Miz の時間薬理学的影響 (藤)

本研究より、FK506 および Miz とともに MTX と同様に、炎症反応が増加し始める時期に投薬することで、顕著に抗リウマチ効果が得られることが明らかとなった。また、投薬時刻を変えることによる副作用の増悪は認められなかった。DMARDs では、RA 病態の概日リズムを考慮した投与を行うことで、治療効果の向上が期待できるものと考えられる。今後、種々の DMARDs についても、時間薬理学的検討を行いたい。

## E. 結論

### I. RA 患者を対象とした MTX の時間

### 治療 (藤、井田)

MTX は生物学的製剤と比較し薬剤費が安く、世界的にアンカードラッグとして最も使用されている抗リウマチ薬であるため、MTX の時間治療に関する本研究は、RA 療法において非常に大きなインパクトを与えるものと期待できる。

## II. FK506 および Miz の時間薬理学的影響 (藤)

これまで、関節リウマチにおける薬物治療では、1日1回から1日3回まで多種多様な投与方法が用いられてきた。本研究によって、MTX のみならず、FK506 や Miz においても、投薬時刻を考慮した投与方法によって、顕著に治療成績を向上できることが明らかとなった。生体リズムをベースとした治療方法を確立することで、副作用をより軽減し、効果をより向上できる薬物療法が、既存のや医薬品を用いて可能になると期待される。今後、他の DMARDs に対しても、RA モデル動物を用いた基礎実験および RA 患者を対象とした臨床研究を通して、時間薬物療法を基盤とした新たな RA 薬物療法の提案の可否について検討したい。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) To H., Yoshimatsu H., Tomonari M., Ida H., Tsurumoto T., Tsuji Y.,

- Sonemoto E., Shimasaki N., Koyanagi S., Sasaki H., Ieiri I., Higuchi S., Kawakami A., Ueki Y., Eguchi K.; Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol. Int.* 28: 267-274, 2011.
- 2) 藤秀人; 関節リウマチの体内時計機構と時間治療、柴田重信編集「体内時計の科学と産業応用」pp. 80-85, 2011.
  - 3) Obayashi K., Tomonari M., Yoshimatsu H., Fukuyama r., Ieiri I., Higuchi S., To H.; Dosing-time dependency of the arthritis inhibiting effect of tacrolimus in collagen-induced arthritis mice. *J. Pharmacol. Sci.* (accepted).
  - 4) To H.; *Chronobiology and Chronotherapy of Rheumatoid Arthritis.*, Fang-Ping Huang Ed. "Autoimmune Disorder/ Book 2", ISBN 979-953-307-269-1 (accepted)
2. 学会発表
- 1) 藤秀人; 関節リウマチ病態の概日リズムと時間薬物療法 第31回日本臨床薬理学会(京都、2011年12月)
  - 2) Mari Tomonari, Hideto To, Hiromichi Yoshimatsu, Yasuhiro Tuji, Emi Sonemoto, Noriko Shimasaki, Ichiro Ieiri, Shun Higuchi, Hitoshi Sasaki, Yukitaka Ueki: Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis 第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム(東京、2010年11月)
  - 3) 島崎訓子、藤秀人、友成真理、辻泰弘、曾根本恵美、佐々木均、植木幸孝: 関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサートの時間治療 医療薬学フォーラム2010(広島、2010年7月)
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
- 1. 特許出願**
- 出願番号: PCT/JP2010/007262  
 出願日: 平成22年12月15日  
 発明の名称: 関節リウマチ薬  
 出願人: Hideto Nakamura
- 2. 実用新案登録**
- なし
- 3. その他**
- 雑誌・記事掲載**
1. 藤秀人; 関節リウマチの時間治療、メディカルトリビューン(2009年2月12日)
  2. 藤秀人; 日経ドラッグインフォメーション(2009年9月10日)
  3. 藤秀人; 生体の時計システム利用した時間治療、メディカルトリビューン(2011年2月17日)
- 受賞**
1. 臨床薬理研究振興財団 研究大賞  
「関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサートの時間治療」

(2010年4月)

2. 医療薬学フォーラム2010/ 第18回  
クリニカルファーマシーシンポジ  
ウム 優秀ポスター賞「関節リウ  
マチ患者を対象としたメトトレキ  
サートの時間治療」(2010年7月)

### III. 分担研究報告書



厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告

関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサートの時間薬物療法

研究代表者：藤 秀人

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）医療薬学研究室 教授

研究分担者

井田弘明：久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門  
准教授

研究協力者

植木幸孝：社会医療法人白十字会佐世保中央病院 院長

福田孝昭：久留米大学医療センター・リウマチ膠原病センター 教授

中島宗敏：長崎原爆病院リウマチ科 部長

辻 泰弘：社会医療法人白十字会佐世保中央病院薬剤部 係長

研究要旨

【目的】当研究グループでは、関節リウマチ(RA)モデル動物を対象にメトトレキサート(MTX)の投薬時刻の違いによる抗リウマチ効果への影響を評価したところ、1日の中でも炎症性サイトカインが増加し始める時刻にMTXを投薬することで、有意に抗リウマチ効果が高まることを明らかにした。RA患者で炎症性サイトカインは、早朝にピークとなる概日リズムを示す。そこで本研究では、RA患者を対象にMTXの時間治療を行うことで、従来の治療方法と比較し効果の向上および副作用の軽減が可能か否かについて評価した。【方法】MTXによる治療を受けていた年齢20歳以上の外来RA患者を対象とした。被験者が投薬されていた投与方法を基準に、MTXの1週間における総投与量及び投与回数は変更せず、時間治療では1日1回寝る前投薬とした。【結果】17例の被験者が3ヶ月間の試験期間を終了した。治療効果の指標であるDAS28は時間治療開始前と比較し時間治療開始後3ヶ月で有意に減少し、23.5%の被験者が臨床的寛解に到達した。また、機能障害の指標であるMHAQも、3ヶ月間の時間治療によって顕著に改善することが明らかとなった。一方、重篤な副作用は認められなかった。また、3ヶ月間の試験終了後、再同意を得た被験者に対し、時間治療を継続した結果、約6ヶ月目において25%の被験者で臨床的寛解が維持されていた。【考察・結論】投与量や投与回数を変更することなく、投薬時刻のみの変更で安全性を維持しつつ治療効果の向上が得られるMTXの時間治療は、RAの薬物療法にとって有用な治療法になると考えられる。

## A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者の多くで早朝に現れる四肢の関節のこわばりは、RA 患者特有の生体リズムである。近年、朝のこわばりに対応するように、RA 患者では炎症性サイトカインが早朝にピークとなる概日リズムを示すことが明らかとなった。これまでの当研究グループによる研究の結果、RA モデル動物を対象に、methotrexate (MTX) の投薬時刻の違いによって抗リウマチ効果が有意に異なることが明らかとなった。また、この投薬タイミングとしては、1日の中でも炎症性サイトカインが増加し始める時刻に MTX を投薬することで、抗リウマチ効果が高まることが明らかとなった。

以上の結果を基盤に本研究では、時間薬理学・時間治療学を応用し、RA 特有の生体リズムを考慮することで、より安全かつ効果的な RA 治療法の構築を目的とする。

## B. 方法

### <試験 1>

社会医療法人財団白十字会佐世保中央病院に外来にて通院している年齢 20 歳以上の RA 患者で、すでに現在 RA に対する治療として MTX を投薬され、disease activity score (DAS) 28 が 3.2 以上で、生物学的製剤を現在使用していない患者を候補被験者とした。インフォームド・コンセントが得られた RA 患者 22 例を対象に、被験者が投薬されていた既存の MTX の投与方法を基準として設定し、MTX の 1

週間における総投与量及び投与回数に変更せず、時間治療では 1 日 1 回寝る前投薬とした。主要評価項目の有効性には EULAR 改善基準及び DAS28 による疾患活動性を、有害事象では白血球減少を評価した。副次的項目としては、SAA、血清サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 など)、抗 DNA 抗体、IgG 型リウマチ因子、RF 定量、CCP 抗体、抗ガラクトース欠損 IgG 抗体、MMP-3 の時間治療前・後の値を算出し、治療効果の有無を評価した。評価期間は、時間治療変更時と時間治療開始後 1、2、3 ヶ月目とした。

### <試験 2>

上記にて 3 ヶ月間の試験終了後、再度インフォームド・コンセントを行い、同意が得られた 16 名の被験者を対象に、長期の MTX の時間治療による有効性試験を行った。投与方法は、試験 1 で実施した投与方法に準拠し、評価項目としては DAS28 を算出した。

### <試験 3>

**対象：**RA と診断され、現在 MTX を用いて治療されている年齢 20 歳以上の患者かつ Disease Activity Score (DAS) 28 にて 3.2 以上と診断され文書にて臨床研究参加への同意が得られていた患者

**参加施設：**長崎大学病院、久留米大学病院・医療センター、佐世保中央病院、長崎原爆病院等

**予定症例数：**既存型 MTX 投薬群 35 名、時間治療型 MTX 投薬群 35 名

**試験薬**：メトトレキサートカプセル 2mg「マイラン」、**プラセボ薬**：左記の空カプセルに乳糖を充填したもの

**試験手順**：同意取得後、約1ヵ月間の予備投薬期間を設けて被験者候補の服薬コンプライアンス状況やRA症状の評価などを行う。本試験への参加が適当であると考えられた被験者を無作為割り付けし、既存型MTX投薬群及び時間治療型MTX投薬群の2群にふりわけ。調査日は、二次登録時及び観察期間2ヶ月目、4ヶ月目の計3回とし、下記の評価項目を検証する（図1）。

**既存型MTX投薬群**：これまで投薬されていた時と同じ投薬方法で同じ投与量のMTXを投薬し、その他の投薬時期にはプラセボ薬を投薬する。投薬時期は、1日朝食後・夕食後・寝る前の3回とし、1週間のうち2日から4日間投薬する。

**時間治療型MTX投薬群**：これまで投薬されていた投与方法を基盤に、投薬回数および1回の投薬量を変更せずに、MTXを1日1回寝る前投薬とする。また、その他の投薬時期にはプラセボカプセルを投薬する。投薬時期は、1日朝食後・夕食後・寝る前の3回とし、1週間のうち2日から4日間投薬する。  
**評価項目**：有効性ではDAS28およびEuropean League Against Rheumatism (EULAR) 改善基準、Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ)、各種臨床検査値（SAA、MMP-3、RF定量、抗CCP抗体、炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、IL-1 $\beta$ )

を、安全性では白血球数や間質性肺炎、その他の副作用について評価する。

## C. 結果

### <試験1>

3ヶ月間の試験の結果、17例の被験者が解析対象となった。男性は5例、女性は12例であり、平均年齢は61歳であった。図2には、女性のRA患者の時間治療導入後のDAS28の経時変化を示した。時間治療開始前DAS28は4.79であったが、治療開始後1ヶ月で3.29となり、試験開始1ヶ月間でDAS28は1.5 (moderate response) 減少した。また、この抑制傾向は、3ヶ月間維持された。

DAS28 (平均値) は、時間治療開始前と比較し時間治療開始後3ヶ月で有意に減少し (vs 1ヶ月:  $P=0.0197$ 、2ヶ月:  $P=0.0107$ 、3ヶ月:  $P=0.0087$ )、23.5%の被験者が臨床的寛解に到達した (図3)。また、試験開始前と3ヶ月後のMHAQ (平均値) は、0.63と0.43であり、3ヶ月間の時間治療によりMHAQは顕著に改善した ( $P=0.0529$ )。一方、重篤な副作用は認められなかった。

### <試験2>

試験1終了時に時間治療の長期投薬試験に関するインフォームド・コンセントを実施し、17例の被験者のうち16例から同意が得られた。中間解析として、時間治療開始後約6ヶ月目におけるDAS28を判定した結果、25%の被験者で臨床的寛解が認められた。

DAS28 の減少は、68.8%の被験者で認められた。一方、症状悪化のため、3例の被験者で MTX の増量や治験への変更が行われた。重篤な副作用は認められなかった。

### <試験 3>

現在、久留米大学病院・医療センター及び佐世保中央病院、長崎原爆病院では倫理審査が終了し、被験者スクリーニング後、随時被験者エントリーを開始している。これらの施設を中心に平成 23 年度中に 70 例のエントリーを終了し、データ解析を行う。

## D. 考察

当研究グループによるこれまでの動物実験の結果及びこれまでに報告されている RA 病態の特徴から総合的に判断すると、MTX のより効率的な治療方法は、寝る前に投薬することであるという仮説を立てた。そこで、本研究では、RA 患者を対象に従来の治療法から MTX の投与量や投薬回数を変えずに服用時刻のみを寝る前に変更する時間治療を実施し、治療効果の向上が可能か否かについて検討した。MTX による治療が既に実施されていた RA 患者を対象に、従来の治療法から MTX の投与量や投薬回数を変えずに服用時刻のみを寝る前にする時間治療を施行し、時間治療開始前後における治療効果を評価した結果、3 ヶ月間の試験では多くの被験者で高い治療効果が認められた。また、時間治療開始後約 6 ヶ月目における臨床評価に

おいても、有効性が多くの被験者で維持されていた。また、骨髄抑制などの重篤な副作用は認められなかった。本試験では、投与方法を変更するにあたって時間治療を行うことで症状が今よりも良くなる可能性があるといった説明を行って、被験者から同意を取得した。そのため、DAS28 の評価指標の一つであり、被験者の主観によって算定される全般健康状態がプラセボ効果によって有意に減少する可能性が危惧された。しかし、試験開始後、全般健康状態は多くの被験者で変化が認められなかった。したがって、時間治療によって減少した DAS28 は、プラセボ効果によるものよりむしろ MTX の薬理効果の向上によってもたらされたものと考えられる。現在、長期観察研究を継続しており、MTX の長期的な有効性の評価を行うとともに、既存治療法群と時間治療群に分けた無作為比較試験を実施している。

MTX の時間薬物療法の有益なところは、生物学的製剤と比較し薬剤費が安く、世界的にアンカードラッグとして最も使用されている抗リウマチ薬であり比較的簡便かつ早期に日本中の医療機関で適用でき、適用に関わる特別な費用・経費はほとんど必要としないところにある。今後、既に MTX にて加療中の RA 患者だけではなく、MTX をこれから投与開始する RA 患者や生物学的製剤投与によって臨床的寛解に到達した患者など MTX 投与が必要である RA 患者を対象に既存治療法群と時間薬物療法群を設け、無作

為割付比較試験を実施する必要があるが、より効率的な RA 薬物療法への貢献や医療費の削減に、MTX の時間薬物療法は大きく寄与できるものと期待している。

## E. 結論

RA 病態の概日リズムを考慮した MTX の時間薬物療法は、安全性を維持しながら、治療効果の向上が得られる有用性の高い治療法であると考えられる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) To H., Yoshimatsu H., Tomonari M., Ida H., Tsurumoto T., Tsuji Y., Sonemoto E., Shimasaki N., Koyanagi S., Sasaki H., Ieiri I., Higuchi S., Kawakami A., Ueki Y., Eguchi K.; Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol. Int.* 28: 267-274, 2011.
- 2) 藤秀人; 関節リウマチの体内時計機構と時間治療、柴田重信編集「体内時計の科学と産業応用」pp. 80-85, 2011.
- 3) Obayashi K., Tomonari M., Yoshimatsu H., Fukuyama r., Ieiri I., Higuchi S., To H.; Dosing-time dependency of the arthritis inhibiting effect of tacrolimus in

collagen-induced arthritis mice. *J. Pharmacol. Sci.* (accepted).

- 4) To H.; *Chronobiology and Chronotherapy of Rheumatoid Arthritis.*, Fang-Ping Huang Ed. "Autoimmune Disorder/ Book 2", ISBN 979-953-307-269-1 (accepted)

### 2. 学会発表

- 1) 藤秀人; 関節リウマチ病態の概日リズムと時間薬物療法 第 31 回日本臨床薬理学会 (京都、2011 年 12 月)
- 2) Mari Tomonari, Hideto To, Hiromichi Yoshimatsu, Yasuhiro Tuji, Emi Sonemoto, Noriko Shimasaki, Ichiro Ieiri, Shun Higuchi, Hitoshi Sasaki, Yukitaka Ueki: Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis 第 4 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム (東京、2010 年 11 月)
- 3) 島崎訓子、藤秀人、友成真理、辻泰弘、曾根本恵美、佐々木均、植木幸孝: 関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサートの時間治療 医療薬学フォーラム 2010 (広島、2010 年 7 月)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

出願番号: PCT/JP2010/007262  
出願日: 平成 22 年 12 月 15 日  
発明の名称: 関節リウマチ薬  
出願人: Hideto Nakamura



## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

### 雑誌・記事掲載

1. 藤秀人；関節リウマチの時間治療、  
メディカルトリビューン（2009年  
2月12日）
2. 藤秀人；日経ドラッグインフォメ  
ーション（2009年9月10日）
3. 藤秀人；生体の時計システム利  
用した時間治療、メディカルトリ  
ビューン（2011年2月17日）

### 受賞

1. 臨床薬理研究振興財団 研究大  
賞 「関節リウマチ患者を対象と  
したメトトレキサートの時間治  
療」（2010年4月）
2. 医療薬学フォーラム2010/ 第18回  
クリニカルファーマシーシンポジ  
ウム 優秀ポスター賞「関節リウ  
マチ患者を対象としたメトトレキ  
サートの時間治療」（2010年7月）

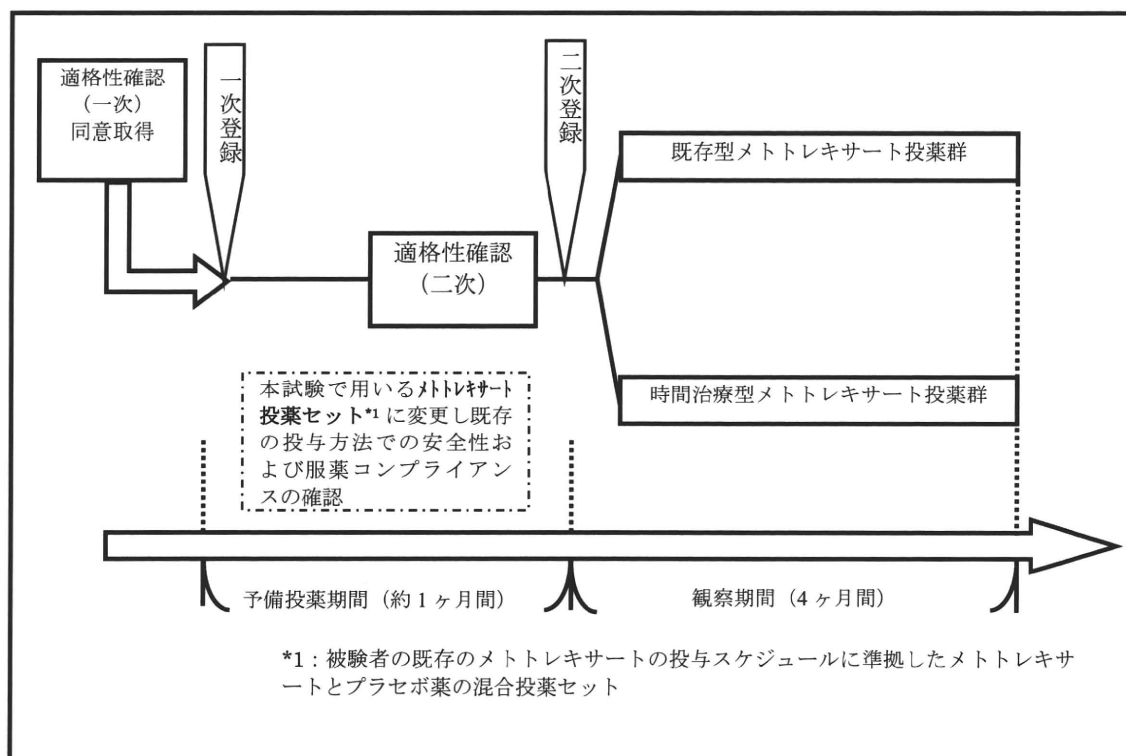


図1. MTXの無作為化二重盲検比較試験の試験スケジュール

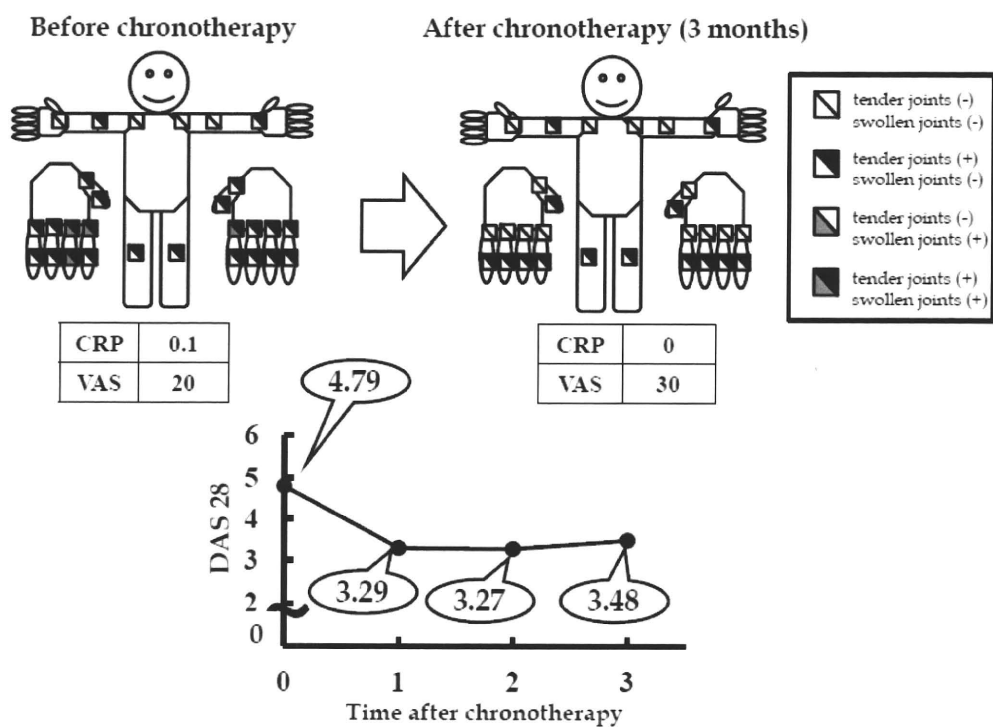


図 2. MTX の時間治療導入後の DAS28 の経時変化の一例

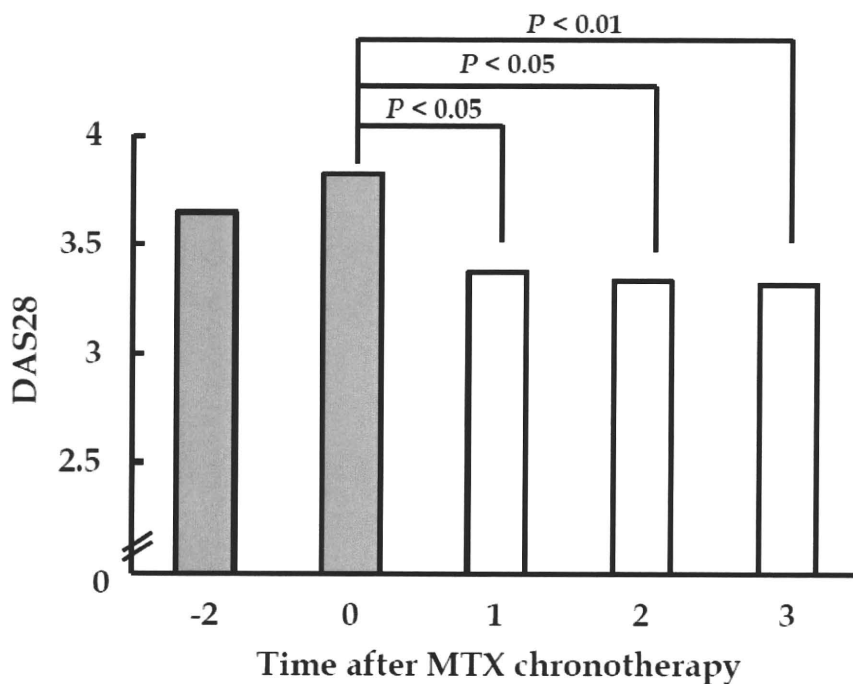


図 3. RA 患者を対象とした MTX の時間薬物療法による抗リウマチ効果