

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野）  
分担研究報告書

活動性早期 RA 患者における MTX をアンカードラッグとする計画的強化治療の有効性と安全性に関する  
ランダム化並行群間比較試験（活動性早期 RA 強化治療試験）

分科会長・研究分担者 針谷 正祥 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授  
研究分担者 天野 宏一 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ膠原病内科 教授  
研究分担者 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授  
研究分担者 金子 祐子 慶応義塾大学医学部リウマチ内科 助教  
研究分担者 松井 利浩 国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

研究要旨 近年報告された多くの臨床的なエビデンスから、関節リウマチ(RA)の早期治療の重要性が認識されているが、具体的な治療アルゴリズムを構築するための日本人 RA 患者におけるデータは不足している。そこで本研究では、我が国の早期活動性 RA 患者を対象に、メトトレキサート(MTX)の急速増量法と最大耐用量投与による寛解達成とその維持を治療目標とする計画的強化治療の有効性と安全性を、患者の治療反応性をみながら治療強度を調整する従来の治療方法と比較して検討するランダム化群間並行比較試験を実施した。平成 26 年 1 月現在、114 例が登録されており、平成 25 年 10 月の時点で 24 週間までのデータが得られている 77 例（強化治療群：21 例、通常治療群：23 例）を対象に解析を行った。強化治療群で研究計画書に規定した MTX 最大到達量に達した症例は 17 例(81.0%)であり、MTX 不耐であった症例はいなかった。12 週時点で SDAI 寛解を達成した症例は強化治療群：4 例（19.0%）、通常治療群：0 例であり、強化治療群で有意に SDAI 寛解達成率が高かった（ $P=0.03$ ）。一方、24 週時点の SDAI 寛解率は強化治療群：10 例（47.6%）、通常治療群 8 例（34.8%）であり、強化治療群で寛解率が高い傾向にあるものの、有意差はなかった。有害事象の発現については、強化治療群：10 件、8/21 例（38.1%）、通常治療群：11 件、10/23 例（43.5%）であり、両群間で有意差はなかった。本研究結果を解析することにより、我が国における MTX を基軸とした早期 RA の標準的治療を確立するための重要なエビデンスが得られると期待される。

A. 研究目的

米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会の関節リウマチ(RA)新分類基準の導入により、RA の早期診断が可能となった。また、2011 年 2 月からメトトレキサート(MTX)の承認用量上限が 16mg/週まで引き上げられた。多くの臨床的なエビデンスから十分量の MTX による早期治療の重要性が認識されているが、具体的な治療アルゴリズムを構築するための日本人 RA 患者におけるデータは不足している。そこで本研究では、我が国の早期活動性 RA 患者を対象に MTX の急速増量法と最大耐用量投与による寛解達成とその維持を治療目標とする計画的強化治療の有効性と安全性

を、患者の治療反応性をみながら治療強度を調整する従来の治療方法と比較し、治療アルゴリズムを構築するためのエビデンスを確立することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、“MTX による強化治療群”と“従来治療群”への動的割り付けを行う多施設共同ランダム化群間並行比較オープン試験である。東京医科歯科大学薬害監視学講座に研究本部を設置し、計 24 施設(表 1)にて平成 24 年 5 月より実施中である。昨年度報告書に記載した例数設計に基づき、各群 120 症例、計 240

症例を目標に設定した。本研究の患者選択基準は、以下のとおりである。関節炎症状発現から2年以内の米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準を満たす早期 RA 患者、Simplified Disease Activity Index (SDAI)>11、成人(20歳以上、70歳以下)かつ研究参加の文書同意が得られる患者、

生物学的製剤・MTX およびタクロリムスの使用歴がない患者、MTX 使用可能、登録前4週間以内に新たな疾患修飾性抗リウマチ薬を開始されていない患者、登録前4週間以内に副腎皮質ステロイドの静脈内投与・関節内投与を受けていない患者、RAによる(主治医判断)腫脹関節数4以上(66関節評価)、圧痛関節数4以上(68関節評価)の患者、つぎのいずれか1項目以上を満たす患者、(i)施設の検査でリウマトイド因子または抗CCP抗体陽性、(ii)レントゲン上RAに典型的な骨びらんの存在、(iii)CRP 0.8 mg/dL以上(登録時または登録前14日以内)、MTXの積極的な増量が安全に実施できるように配慮し、除外基準を定めた。

上記選択基準を満たす患者に対し倫理審査委員会で承認された同意説明文書を用いて文書同意取得後に登録時データとして患者背景等のデータを収集しweb上にて症例登録を行う。その際に血清CRP値を層別因子として“MTXを中心とする計画的強化治療群”および“通常治療群”にランダムに割り付けられる。担当医師は割り付け群の治療計画に従って24週間治療を行い、その後72週までの間は医師の判断により治療を行う。この間、来院日毎にRAに関するデータを収集し、EDCシステムに入力を行う。データが集まり次第、本部で解析を行う予定である。

主要評価項目は、24週の臨床的寛解達成率(SDAI, Boolean index)、副次的評価項目は、48, 72週の臨床的寛解達成率、24, 48, 72週の低疾患活動性達成率(SDAI)などの臨床的指標、24, 48, 72週のvdH-modified Total Sharp Score等の画像的指標、24, 48, 72週のEuroQol-5-Dimension(EQ-5D)、Health Assessment Questionnaire(HAQ)等の身体機能的指標、両群の安全性、臨床的寛解、機能的寛解、身体

機能の正常化に寄与する因子等である。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(2008年改訂)および、「臨床研究(平成20年一部改正)に関する倫理指針」を遵守して実施中である。

### C. 研究結果

平成24年5月より登録を開始した。平成26年1月現在、各施設より計114例のRA患者が登録されており、強化治療群57例、通常治療群57例に割り付けられている。平成25年10月31日時点で全ての患者背景情報が入力・固定されている計77症例[男17例;女60例;年齢52.7 +/- 12.6(平均 +/- SD)]について登録時の背景を以下にまとめた。平均RA罹患期間は3.4ヵ月 +/- 2.7ヵ月、Steinbrockerによる機能分類、Classが31例(40%)、Classが45例(58%)、Classが1例(1.3%)、病期分類ではStageが59例(77%)、が18例(23%)であった。登録時の疾患活動性は、Disease Activity Score 28-CRP(DAS28-CRP)4.6 +/- 1.1、DAS28-ESR5.3 +/- 1.1、SDAI27.5 +/- 12.8であった。登録時のHAQ、EQ-5D効用値はそれぞれ0.85 +/- 0.71、0.65 +/- 0.14であった。これらの患者背景について、強化治療群36例と通常治療群41例の比較を表2にまとめる。両群ともに、いずれの項目も有意差はみられなかった。

次に、平成25年10月31日時点で24週間までのデータ入力が完了している44例(強化治療群:21例、通常治療群:23例)について、強化治療の実施状況、疾患活動性の推移、有害事象の発現について検討した。強化治療群21例中、MTX不耐であった患者はいなかった。8週までにMTX目標到達量である0.25mg/週に到達した症例は20/21例(95.2%)であり、MTX最大到達量に達した症例は17/21例(81.0%)であった。最大投与量未到達であった症例は4例であり、未到達理由は、肝障害:3例、嘔気:1例であった。12週時点でSDAI寛解を達成した症例は強化治療群:4例(19.0%)、通常治療群:0例であり、強化治療群で有意にSDAI寛解達成率が高かった

( $P=0.03$ )。一方、24週時点でのSDAI寛解率は強化治療群：10例(47.6%)、通常治療群8例(34.8%)であり、強化治療群で寛解率が高い傾向にあるものの、有意差はなかった。有害事象の発現については、強化治療群：10件、8/21例(38.1%)、通常治療群：11件、10/23例(43.5%)であり、有意差はなかった。いずれの群も肝障害が最も多い有害事象であった(強化治療群：5件、通常治療群：7件)。

今後、平成26年3月31日までに登録された全患者を対象に、0週から24週までのデータを用いた解析(平成26年10月頃)および24週から72週のデータを用いた解析(平成27年10月頃)を行う予定である。

#### D. 考察

本研究の患者背景は、平均罹患期間4.9ヵ月と早期で、平均DAS28(CRP)4.7、DAS28(ESR)5.3、SDAI27.5という疾患活動性の高い母集団である。現在、24週後までのデータの解析ができた症例は77例とまだ少ないが、12週時点ではMTX強化治療群でより高いSDAI寛解率が示されている。現時点ではまだ解析対象となる症例数が少なく、24週後以降の疾患活動性、単純X線写真における骨破壊の進行の有無についての両群の比較検討については、今後検討する予定である。MTXの急速増量法の有用性に関する直接的なエビデンスは海外でも少なく、CAMERA研究でMTXを中心とした集中的治療の有用性が報告されているに過ぎない。我が国におけるRAの標準的治療を確立するための重要なエビデンスが得られると共に、国際的にも貴重なデータとなる。今後、早期RA患者の臨床データベース構築とRA診療ガイドラインへの新たな国内エビデンスの提供などへの貢献が期待できる。

#### E. 結論

我が国の早期活動性RA患者を対象にMTXの急速増量法と最大耐用量投与による寛解達成とその維持を治療目標とする計画的強化治療の有効性と安全性を、患者の治療反応性をみながら治療強度を調整する従来の治療方法と比較して検討するランダム化群間並

行比較試験を平成24年5月から開始し、現在114症例が収集できた。引き続き患者登録とデータ収集を進め、平成27年度までに我が国におけるMTXを基軸とした早期RAの標準的治療を確立するための重要なエビデンスを提供する。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.*2014;73 (1):62-8

(2) Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A, Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M for the RESEARCH investigators and the REAL Study Group. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. *Mod Rheumatol.* 2013 [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会2013.京都

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし

表1 参加施設一覧

代表者氏名	所属機関名
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
金子 祐子	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座
松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
猪尾 昌之	宇多津浜クリニック
岩橋 充啓	東広島記念病院リウマチ膠原病センター
太田 修二	おあしす内科リウマチ科クリニック
奥田 恭章	道後温泉病院リウマチセンター内科
金子 佳代子	草加市立病院膠原病内科
齋藤 和義	産業医科大学医学部第1内科学講座
酒井 良子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座
杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科
田村 直人	順天堂大学医学部膠原病内科
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科
長坂 恵治	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科
野々村 美紀	国家公務員共済組合連合会東京共済病院リウマチ膠原病科
萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院リウマチ科
林 太智	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)/筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター
日高 利彦	宮崎市民の森病院膠原病・リウマチセンター
平田 真哉	熊本大学医学部付属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
藤井 隆夫	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座
吉見 竜介	横浜市立大学医学部免疫・血液・呼吸器内科

表2 登録時の疾患活動性

(平成25年10月31日時点で全ての患者背景情報が入力・固定されている77症例)

項目	強化治療群 (N=36)	通常治療群 (N=41)
年齢(歳)	52.8±12.2	51.7±12.8
女性、%	73.2	87.3
罹病期間(月)	3.6±2.8	3.2±2.6
BMI	22.3±3.4	22.3±2.6
喫煙歴、%	41.7	41.5
既往歴有、%	36.1	31.7
合併症有、%	44.4	41.5
リウマトイド因子陽性、%	80.6	70.7
抗CCP抗体陽性、%	80.6	73.2
DMARDs投与歴有、%	14.3	8.3
PSL投与歴有、%	0	16.7
NSAIDs投与歴有、%	85.7	58.3
SJC66, 個	9.2±6.0	10.7±6.5
SJC28, 個	7.3±4.6	7.9±5.4
TJC66, 個	10.1±4.9	12.2±8.5
TJC28, 個	7.5±4.1	8.3±5.8
MDGA (0-100mm)	54.4±23.7	53.7±26.7
PGA (0-100mm)	45.1±29.4	50.5±26.2
疼痛VAS (0-100mm)	49.6±28.5	56.9±25.5
疲労度VAS	45.5±29.3	49.7±30.6
CRP, mg/dl	1.6±1.9	2.0±2.9
ESR, mm/hr	46.2±33.3	43.0±29.7
MMP-3, ng/ml	214±254	170±228
DAS28CRP	4.55±0.87	4.71±1.21
DAS28ESR	5.28±1.00	5.40±1.27
SDAI	26.3±10.0	28.6±14.8
HAQ	0.95±0.71	0.78±0.71
EQ5D	0.666±0.148	0.636±0.130

BMI, body mass index; CCP, cyclic citrullinated peptide; DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs; PSL, prednisolone; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drug; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; MDGA, physician global assessment; PGA, patient global assessment; VAS, visual analogue scale; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MMP-3, matrix metalloproteinase 3; DAS, disease activity score; SDAI, simplified disease activity index; HAQ, Health Assessment Questionnaire; EQ5D, EuroQol-5-Dimension