

DMARDsの新しい併用療法

宮村 知也 国立病院機構九州医療センター 膠原病内科
(2013年 第14回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ(RA)は、MTXを中心とした抗リウマチ薬(DMARDs)や生物学的製剤の使用で、RAの疾患活動性制御が可能になってきたことから、その治療目標は、Treat to Targetにもあるように臨床的寛解となっている。抗TNF製剤をはじめとする生物学的製剤は、速効性と骨関節破壊抑制効果が特徴であり、その使用頻度は急速に拡大をしている。しかし、生物学的製剤ばかりが注目されているが、その年間薬剤費、合併症、長期使用時の安全性などの問題点などで、生物学的製剤はすべてのRA患者に適応される治療法ではない。このような背景から、近年DMARDsの併用療法が注目されている。さらに、2012年に改訂されたACR Recommendation 2012 Update(図1)でも罹病期間6か月未満のearly RAで予後不良因子がある場合や高疾患活動性でDMARDs併用による治療開始が推奨されている¹⁾。今回はこれらDMARDs併用療法の最近の知見について述べていく。

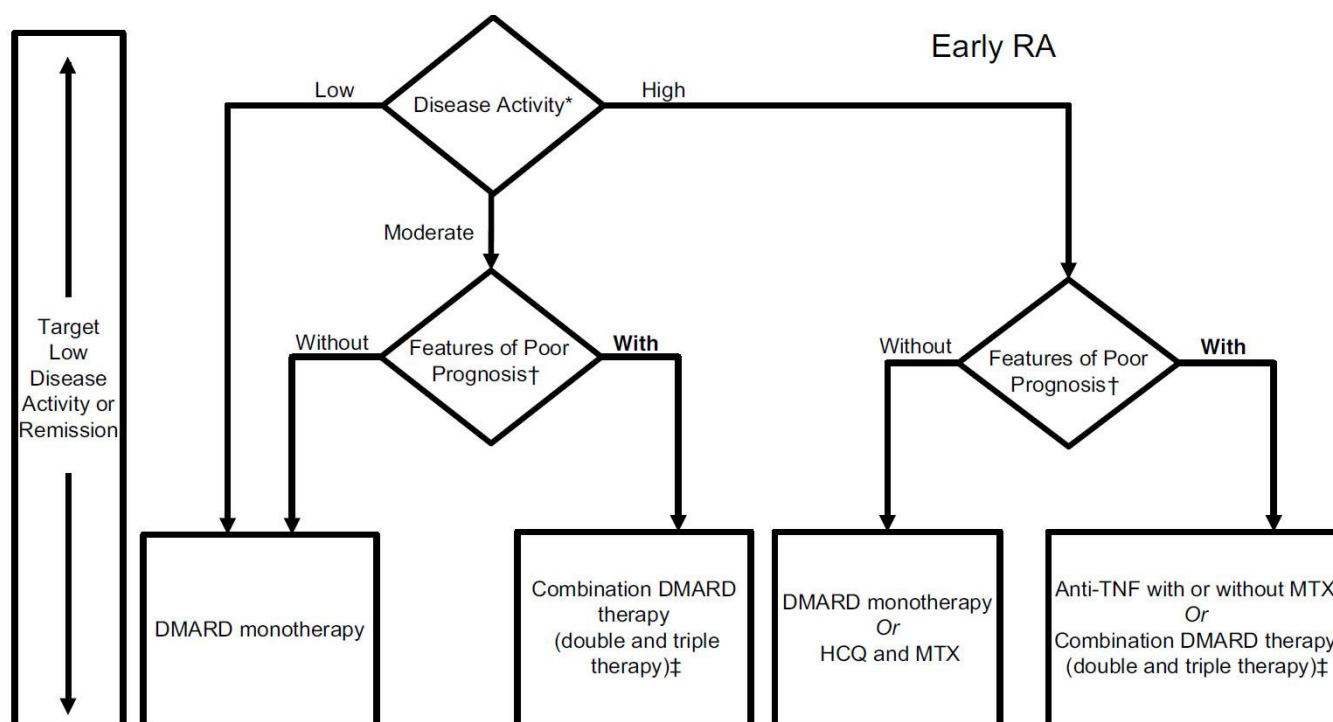


図1: ACR Recommendation 2012 Update【Early RA(罹病期間≤6か月)に対する推奨】(文献¹⁾)

1) DMARDs 併用療法のエビデンス

DMARDsは単独投与が原則であるが、DMARDsを2種類以上同時に併用することによって効果が増強され、副作用を減らすことができるのではないかと期待がある。DMARDs併用療法は1982年にMcCartyらにより初めて報告され、その後多数の臨床試験が実施されている(表1)。しかし、これまでのDMARDs同時併用療法に関して比較を行った無作為対照3群比較試験で多剤併用が単独投与に優ったとする報告は少なく、有意差が見いだされないものが多い。一方、使用中のDMARDsの効果が減弱した場合には、他のDMARDsを上乗せ併用する追加併用療法が実臨床ではしばしば行われる。同時併用療法の成績とは対照的に、1つのDMARDsが効果不十分の場合に、他のDMARDsを追加することで臨床効果を得たとする成績は多い。しかし、追加するDMARDs併用群と追加DMARD単独投与群の比較検討は少なく、追加薬自身の効果なのか、併用することが重要なのか明確にされていない問題点がある。

同時併用療法（3 群比較）				
併用薬剤	報告者	症例数	併用効果	発表年
1) D-PC + HCQ	Bunch	56	—	1984
2) MTX + AF	Williams	335	—	1992
3) SASP + HCQ	Faarvang	91	—	1993
4) MTX + AZ	Willkens	209	—	1996
5) MTX + SASP + HCQ	O' Dell	102	+	1996
6) MTX + SASP	Haagsma	105	—	1997
7) MTX + SASP	Dougados	205	—	1999
8) MTX + SASP + HCQ	Calguneri	180	+	1999
9) MTX + BUC	Ichikawa	71	+	2005
追加併用療法				
併用薬剤	報告者	症例数	併用効果	発表年
1) GST →+ HCQ	Porter	142	—	1993
2) GST →+ BUC	Yasuda	24	+	1994
3) MTX →+ CSA	Tugwell	148	+	1995
4) MTX or HCQ →+ CSA	Salaffi	28	+	1996
5) MTX →+ LFM	Weinblatt	30	+	1999
6) MTX →+ LFM	Kremer	263	+	2002
7) SASP →+ MTX	Capell	165	+	2007
8) MTX or SASP or BUC →+ TAC	Kawai	123	+	2011
9) MTX →+ iguratimod	Ishiguro	253	+	2012

表 1：主な DMARDs 併用療法

2) MTX(methotrexate)+SASP(sulfasalazine)の併用効果

Dougados らは 205 名の発症 1 年以内で DMARDs 未治療の RA 患者を MTX 単独群、SASP 単独群、MTX+SASP 併用群の 3 群に分け、その有効性を比較した²⁾。1 年の治療後において DAS の低下は SASP 群：1.15、MTX 群：0.87、MTX+SASP 群：1.26 であり、SASP 群と併用群の間に有意差は認めなかった(表 2)。さらに TSS の進行度も SASP 群：4.64、MTX 群：4.50、MTX+SASP 群：3.46 であり、有意差を認めなかった。また、副作用は MTX+SASP 群に有意に多く、MTX+SASP 併用療法は、単独療法と比較して有用性を証明できなかったと報告されている。

Efficacy variable	Baseline				Change during the study			
	SASP n=68	MTX n=69	SASP+ MTX n=68	p value	SASP n=68	MTX n=69	SASP+ MTX n=69	p value
<i>Symptomatic efficacy variable</i>								
Patient's global assessment	2.5	2.5	2.4	NS	-0.9	-0.9	-0.8	NS
Physician's global assessment	2.4	2.4	2.4	NS	-0.7	-0.7	-0.6	NS
Ritchie articular index	17.6	16.5	18.9	NS	-7.1	-4.2	-9.4	0.001
Swollen joints	10.5	9.4	9.4	NS	-4.5	-3.9	-4.5	NS
HAQ	1.38	1.25	1.32	NS	-0.74	-0.73	-0.70	NS
Morning stiffness (min)	78	92	95	NS	-46	-53	-55	NS
ESR (mm 1st h)	42	46	38	NS	-30	-24	-25	NS
CRP (mg/l)	30	37	29	NS	-8	-16	-17	NS
DAS	4.23	4.13	4.24	NS	-1.15	-0.87	-1.26	0.019
<i>Structural efficacy variable†</i>								
Erosion score	2.77	3.78	4.28	NS	+2.38	+2.38	+1.85	NS
Narrowing score	3.34	4.52	4.63	NS	+2.26	+2.12	+1.61	NS
Total damage score	6.11	8.30	8.91	NS	+4.64	+4.50	+3.46	NS

表 2：MTX+SASP 併用療法の効果(文献²⁾)

一方、Cape11 らの MASCOT 試験では、早期 RA 患者を SASP にて治療を開始し、6 か月後に DAS $\geq$ 2.4 と治療抵抗性を認めた 165 名に対し、SASP 継続群、MTX 単独療法へ変更群、MTX+SASP 併用療法群の 3 群に分け比較検討を行った³⁾。18 か月後の DAS 低下は、SASP 群：0.3、MTX 群：0.26 であったのに対し、MTX+SASP 群：0.67 であり、有意に単剤治療群に比べ併用療法群で高い有効性が認められたと報告している(表 3)。

Variable	Combination (n=56)	SASP (n=55)	MTX (n=54)	Comb v SASP* p Value	Comb v MTX* p Value	SASP v MTX* p Value
DAS	-0.67 (-1.38 to -0.21)	-0.3 (-0.8 to 0)	-0.26 (-0.99 to 0)	0.039	0.023	0.79
HAQ	-0.5 (-10.25 to 0.06)	-0.25 (-9.13 to 0.13)	-0.19 (-10.25 to 0.13)	0.51	0.57	0.99
Ritchie articular index	-4 (-7.5 to -0.5)	-3 (-9 to 1)	0 (-6 to 3)	0.43	0.019	0.13
Swollen joint count	-3 (-4 to -0.5)	-3 (-6 to 0)	-2 (-6 to 0)	0.94	0.81	0.74
Pain score	-8 (-27.5 to 2)	0 (-13 to 7)	0 (-23 to 11)	0.071	0.25	0.58
Patient global	-11.5 (-27.5 to 0.5)	0 (-15 to 5)	-7 (-26 to 2)	0.06	0.72	0.14
Physician global	-12.5 (-25 to 0)	-4 (-15 to 5)	-5 (-22 to 0)	0.044	0.62	0.13
ESR	0 (-8.5 to 1)	0 (-4 to 9)	1 (-3 to 6)	0.087	0.033	0.86
CRP	0 (-5.5 to 1)	0 (-1 to 2)	0 (-3 to 2)	0.18	0.24	0.90

表 3：SASP 無効症例への MTX 追加併用療法の効果(文献³⁾)

3) MTX+SASP+HCQ(hydroxychloroquine)の併用療法

MTX+SASP+HCQ の 3 剤併用療法についてはその有効性が多数の論文で報告されている。O'Dell らは 102 名の DMARDs 治療抵抗性の RA 患者を MTX 単独群、SASP+HCQ の 2 剤併用群、MTX+SASP+HCQ の 3 剤併用群の 3 群に分け、その有効性を比較検討した⁴⁾。結果、2 年後に ACR50 改善を MTX 単独群で 33%、SASP+HCQ 群で 40% の患者に認めたのに対し、MTX+SASP+HCQ 群では 77%に認め、有意であったと報告している。

さらに O'Dell らは、2002 年に 171 名の DMARDs 治療抵抗性の患者を MTX+HCQ 群、MTX+SASP 群、MTX+SASP+HCQ 群の 3 群の併用療法に分け、その有効性を検討している⁵⁾。結果、2 年後に ACR20 改善を MTX+HCQ 群で 60%、MTX+SASP 群で 49%の患者で認めたのに対し、MTX+SASP+HCQ 群では、78%に認め、有意であったと報告している(図 2)。

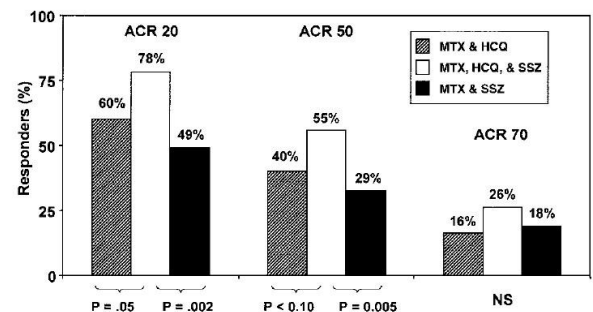


図 2：MTX+SASP+HCQ 併用療法の効果(文献⁵⁾)

4) 早期 RA に対する単剤 DMARD 療法と DMARDs 併用療法の比較 (FIN-RACo 試験)

1992年にフィンランドで開始された FIN-RACo 試験は、罹病期間 2 年以内の早期 RA 患者に対し Tight Control のもと、単剤 DMARD 群と DMARDs 併用群の有効性を比較検討した臨床試験である⁶⁾。いずれの群も治療目標は寛解導入とし、単剤 DMARD 群は SASP にて治療を開始し、効果不十分の時は SASP の増量、MTX に変更、さらに MTX 効果不十分の時は他の DMARDs に変更することとし、常に単剤による治療を継続した。一方、DMARDs 併用群は、MTX+SASP+HCQ で治療を開始し、寛解導入・維持のために薬剤の投与量・変更は可能であるが、常に 3 種類の DMARDs 併用を継続した。2 年後の成績において ACR 寛解率は、DMARDs 単剤群で 18.4%であったのに対し、DMARDs 併用群では 37.1%であり、有意差があった。本試験は、3 年後以降も引き続き治療目標を寛解導入・維持とし、治療薬の選択・使用の制限は解除され継続された。5 年後の ACR 寛解率は、DMARDs 単剤群で 22%、DMARDs 併用群で 28%であり有意差がなくなったが、Larsen score による骨破壊進行度は、DMARDs 併用群で有意に低かった⁷⁾。さらに 11 年後で、寛解率は DMARDs 単剤群で 19%、DMARDs 併用群で 37%であり、経過中に寛解を達成した患者は、DMARDs 単剤群で 40%、DMARDs 併用群で 68%であり、有意に DMARDs 併用群で有効性が高かった(図 3)⁸⁾。寛解導入率は 5 年目の時点では 2 群間に有意差はなかったが、11 年目では DMARDs 併用群で有意に高かった。寛解持続性は DMARDs 併用群が高く、一度も寛解を満たさない患者は DMARDs 単剤群で高かった。本試験では 3 年目以降の治療薬の選択・使用の制限は解除されており、発症早期の集中的な DMARDs 併用療法が RA の長期予後の改善につながる事が示された。

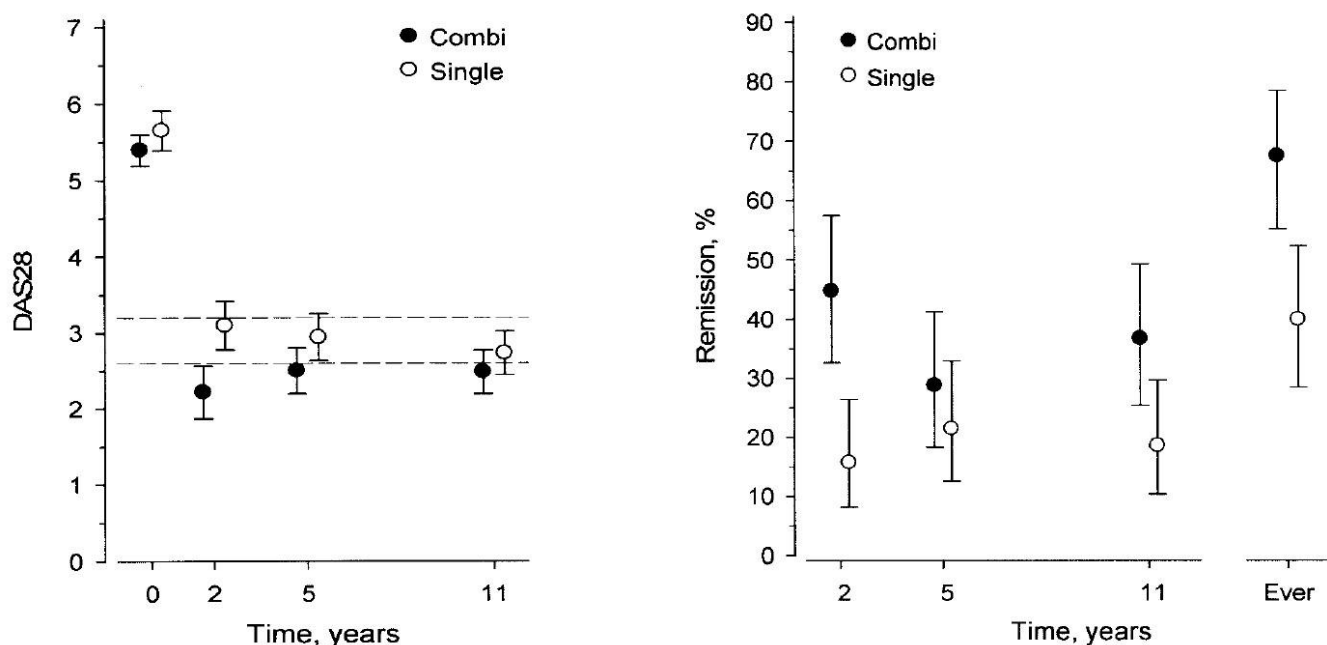


図3：FIN-RACo 試験の成績(文献⁸⁾)

5) MTX+BUC(bucillamine)併用療法

Ichikawa らは、発症2年以内のMTX、BUCで未治療の活動性RA患者71名に対し、MTX単独群、BUC単独群、MTX+BUC併用群の3群に分け比較検討を行った⁹⁾。結果、2年後のACR20改善をMTX群で43.5%、BUC群で45.8%であったのに対し、MTX+BUC群では79.2%に認め有意であった(図4)。さらに、TSSの進行度も、MTX群で27.4、BUC群で28.5であったのに対し、MTX+BUC群では12.6と有意に抑制されていた。また、3群間における副作用発現率に有意差は認めなかったと報告している。

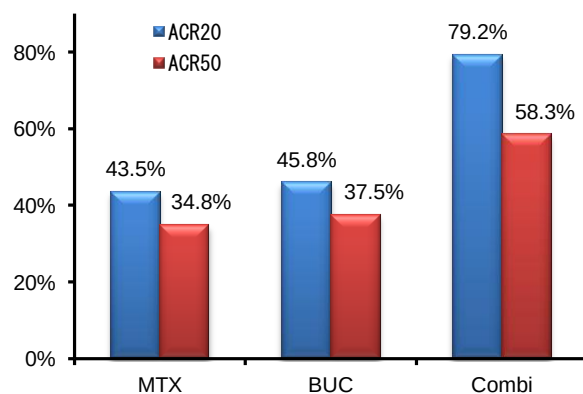


図4：MTX+BUC 併用療法のACR反応性(文献⁹⁾)

6) MTX効果不十分例に対するLEF(leflunomide)追加併用療法

Kremer らは、263名のMTX治療抵抗性患者をLEF追加群とPlacebo群の2群に分け、有効性を検討した¹⁰⁾。結果、24週後のACR20改善がMTX+Placebo群で19.5%であったのに対し、MTX+LEF群では46.2%に認め、有意であった(図5)。治療継続率に2群間で有意差はなかった。また、副作用発現も2群間で有意差は認めず、MTX+LEF群においても感染症による治療中止例は認められなかった。しかし、肝機能障害などの副作用に注意する必要があるとあり、米国の大規模患者レジストリーであるCORRONAデータベースにおいても、MTX+LEF併用療法は単独療法に比べて肝障害のリスクが高いことが報告されている¹¹⁾。また、我が国ではLEFによる肺障害の問題が懸念される。MTXとの併用療法では、さらに肺障害の危険性が増加する可能性も考えられ、LEF追加併用は注意が必要と考えられる。

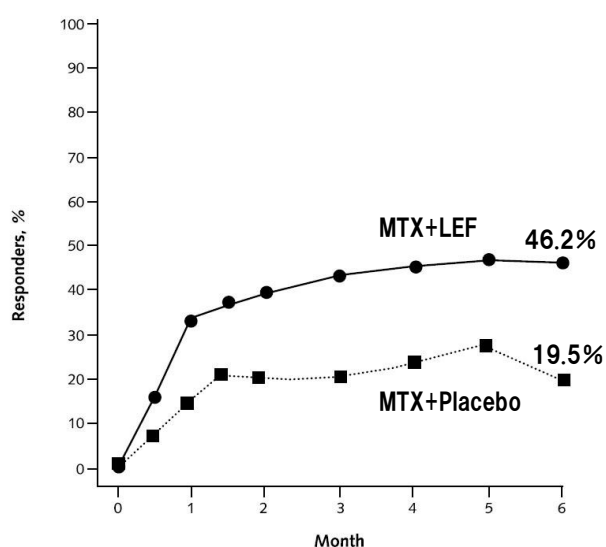


図5：MTX+LEF 併用療法のACR20反応性(文献¹⁰⁾)

7) DMARDs 効果不十分例に対する TAC(tacrolimus)追加併用療法

Kawai らは、MTX、SASP、BUC のいずれかで治療抵抗性を示す発症 3 年以内の活動性 RA 患者 123 名に対し、TAC 3mg/日追加群と Placebo 群の 2 群に分け有効性を検討した¹²⁾。結果、52 週後の ACR20 改善は TAC 追加群で 70.5%、Placebo 群で 45.2%であり、DAS28 寛解は TAC 追加群で 45%、Placebo 群で 21%に認め、いずれも TAC 追加群で有意に有効性が高かった。しかしながら、TSS の進行度は、TAC 追加群低い傾向を認めたが、2 群間に有意差は認めなかった(表 4)。また、2 群間における副作用発現率に有意差は認めなかったと報告している。

Table 3 The proportions of patients in DAS28 remission

	Placebo	Tacrolimus	P value
Week 28	7 (14.0)	16 (28.1)	0.084
Week 52	11 (28.2)	27 (49.1)	0.041
End of treatment	13 (21.0)	27 (45.0)	0.005

Table 4 Radiographic analysis

	Placebo (n = 50)	Tacrolimus (n = 58)	P value
Total Sharp Score			
Mean ± SD	7.73 ± 12.23	6.16 ± 10.84	0.485
Median (IQR)	3.50 (0.75–8.00)	3.25 (0.50–7.00)	
Erosion score			
Mean ± SD	4.27 ± 7.53	2.50 ± 4.56	0.090
Median (IQR)	2.00 (0.50–5.00)	1.00 (–0.50 to 4.50)	
Joint-space narrowing score			
Mean ± SD	3.46 ± 5.33	3.67 ± 7.03	0.665
Median (IQR)	1.75 (0.00–4.00)	0.50 (0.00–5.50)	

表 4：TAC 追加併用療法の成績(文献¹²⁾)

8) MTX 単剤療法と併用療法のメタアナリシス

MTX 単剤療法と MTX を含む併用療法を比較した RCT のメタアナリシスが報告されている^{13,14)}。本報告では MTX 単剤療法と MTX 併用療法を比較した 19 の RCT を DMARDs 未治療、MTX 効果不十分、MTX 以外の DMARDs 効果不十分の 3 つに分け検討されている。DMARDs 未治療例では、MTX 単剤療法群と MTX 併用療法群の間に ACR 改善、EULAR 改善で有意差はなかった。無効中止は併用療法群で少ない傾向を認めたが、2 群間に有意差はなく、副作用中止は併用療法群で有意に多かった(RR=1.72)。MTX 効果不十分例では、併用療法群で有意に ACR 改善を認め(ACR20:RR=2.51)、無効中止も有意に少なかった(RR=0.42)。しかしながら、副作用中止は併用療法群で有意に多かった(RR=1.89)。MTX 以外の DMARDs に効果不十分例では、併用療法群で有意に ACR 改善を認め(ACR20:RR=1.85)、無効中止も有意に少なかった(RR=0.37)。無効中止/副作用中止の比率で比較すると、DMARDs 未治療例(RR=1.16)、MTX 効果不十分例(RR=0.86)、MTX 以外の DMARDs に効果不十分例(RR=0.75)のいずれにおいても、単剤療法群と併用療法群の間に有意差は認めなかった(図 6)。

9) DMARDs 併用療法と生物学的製剤の比較

RA 治療において早期に生物学的製剤を導入することで、関節破壊の進展抑制や寛解維持を行えることがわかってきている。早期活動性 RA を対象とした BeSt Study では、DMARD 単独群(Group1)、DMARDs ステップアップ併用群(Group2)、DMARDs+大量ステロイドによるステップダウン併用群(Group3)、生物学的製剤(infliximab)併用群(Group4)の 4 群を設定し、これらの群を 3 ヶ月ごとに評価しながら、低疾患活動性(DAS44≤2.4)を維持するように治療を変更するプロトコールで実施された^{15,16)}。その結果、最初の 1 年間では生物学的製剤併用群(Group4)のみでなく、ステップダウン併用群(Group3)でも急速な臨床的改善を認め、2 年後にはすべての群

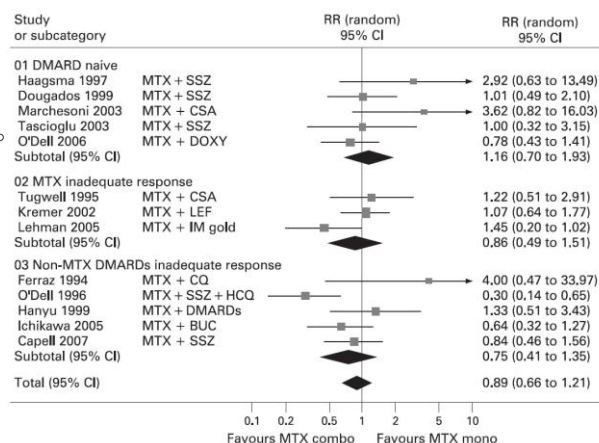


図 6：MTX 単剤療法と併用療法の比較(文献¹³⁾)

で有意差のない臨床的改善、HAQ 改善を示し、以降その効果は5年目まで維持された(図 7A, B)。関節破壊の進行に関しては、5年後に Group1, 2 は Group3, 4 と比較し有意に SHS の進行を認めた。しかし、生物学的製剤併用群(Group4)とステップダウン併用群(Group3)の間には、SHS の進行で有意差は認めなかった。さらに、Group1, 2 と Group3, 4 の間の SHS 進行の有意差は1年目に認められ、2年目以降では4群間に SHS 進行で有意差は認められなかった(図 7C)。

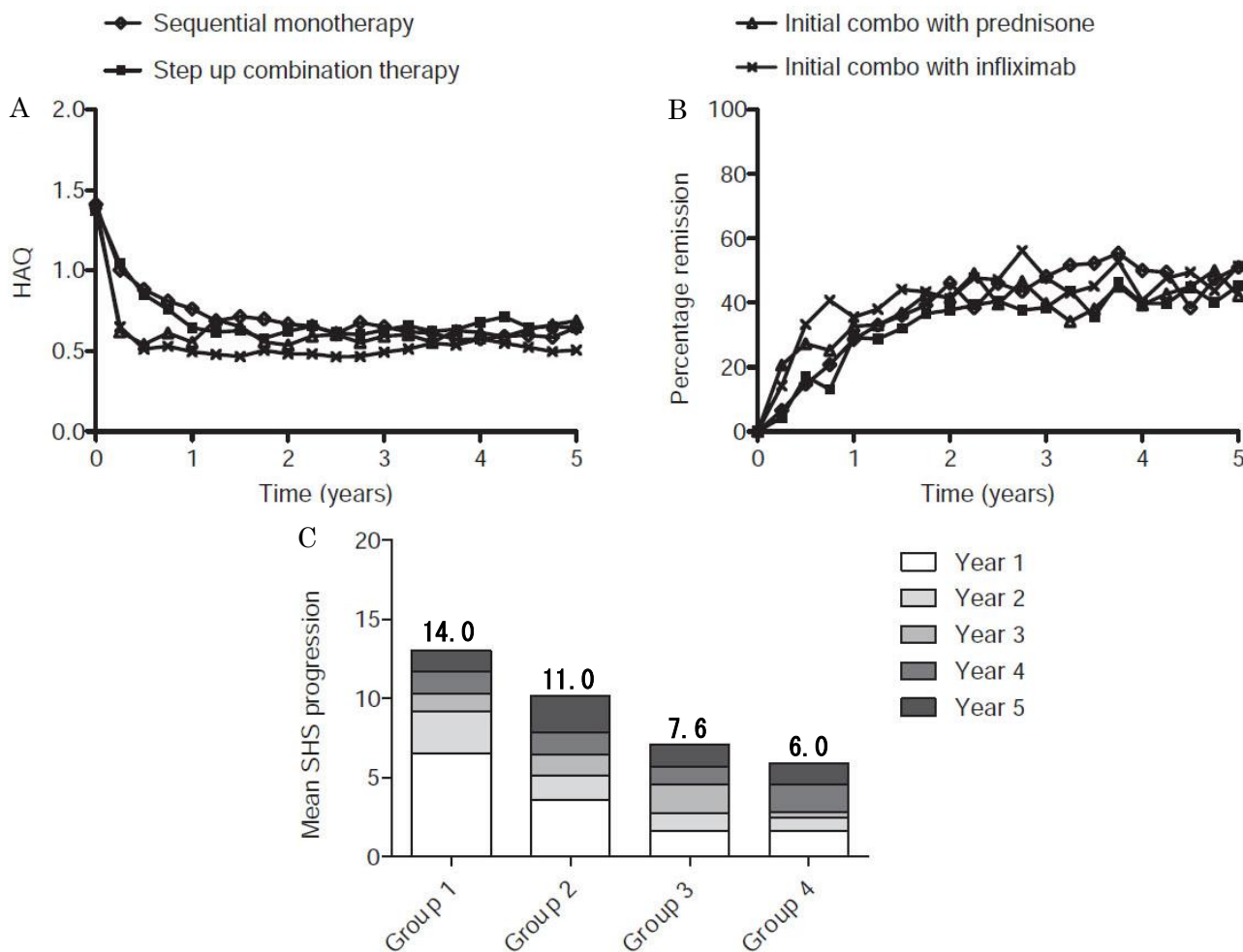


図 7 : BeSt Study における臨床改善、骨破壊進展結果(文献¹⁶⁾)

アメリカの発症 3 年以内の早期 RA を対象とした TEAR Trial では、MTX+ETN(etanercept)の生物学的製剤併用開始群(IE)、MTX+SASP+HCQ の DMARDs3 剤併用開始群(IT)、MTX 単独で開始し 6 か月後の DAS28 $\geq$ 3.2 であれば MTX+ETN (SE) または DMARDs3 剤併用開始群(ST) にステップアップする 4 群に割り付け、Double blind で比較している¹⁷⁾。その結果、6 か月後の DAS28 は、MTX+ETN 開始群と DMARDs3 剤併用開始群が、MTX 単独開始群よりも有意に改善を認めたが、MTX+ETN 開始群と DMARDs3 剤併用開始群の間には有意差は認めなかった。その後、ステップアップ群で併用を開始すると、DAS28 は 1~2 年後で 4 群に有意差は認めなくなった(図 8)。

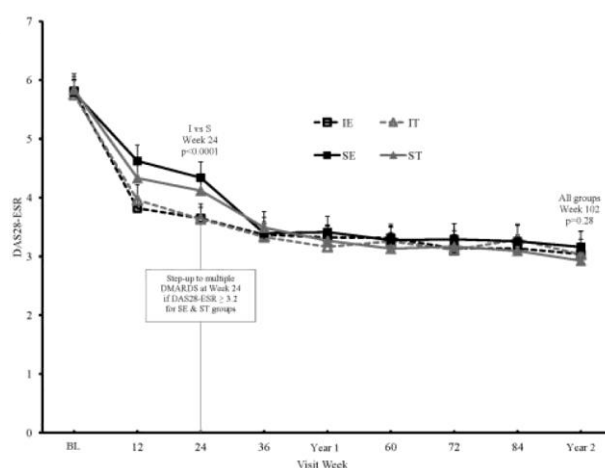


図 8 : TEAR Trial の DAS28 改善(文献¹⁷⁾)

HAQ スコアも 1~2 年後には全治療群で減少し、その変化量は同程度であった。関節破壊の進行に関しては、いずれの群でも SHS の増加を認め、併用開始群とステップアップ群を統合すると、SHS 増加量

は生物学的製剤併用群のほうが、DMARDs3 剤併用群より少なかった。しかし、DMARDs3 剤併用群には SHS の変化量が 78.5 の症例が 1 例存在し、この外れ値の影響を少なくするため順位回帰分析を行ったところ、2 群間の差は取るに足らないものとなった。

スウェーデンの Swefot Trial は、罹病期間 1 年以内の早期 RA 患者に対し MTX で加療を開始し、3～4 か月後に MTX 治療抵抗性を示した症例 (DAS28 $\geq$ 3.2) を MTX+SASP+HCQ の DMARDs3 剤併用群と MTX+IFX (infliximab) の生物学的製剤併用群を無作為非盲検並行群間試験で検討した¹⁸⁾。その結果、1 年後までは生物学的製剤併用群で有意な臨床的改善を認めたが、2 年後には 2 群間に有意差は認めなかった (表 5)。関節破壊に関しては、両群とも SHS の上昇を認めたが、DMARDs3 剤併用群のほうが生物学的製剤併用群より増加量が有意に多かった。

	12 months				18 months				24 months			
	Conventional treatment (n=130)	Biological treatment (n=128)	Risk ratio (95% CI)	p value	Conventional treatment (n=130)	Biological treatment (n=128)	Risk ratio (95% CI)		Conventional treatment (n=130)	Biological treatment (n=128)		p value
ACR20 response	37 (28%)	54 (42%)	1.48 (1.06-2.08)	0.0266	44 (34%)	58 (45%)	1.34 (0.99-1.82)		43 (33%)	51 (40%)		0.259
ACR50 response	19 (15%)	32 (25%)	1.71 (1.02-2.86)	0.0424	25 (19%)	39 (30%)	1.58 (1.02-2.46)		28 (22%)	38 (30%)		0.134
ACR70 response	9 (7%)	15 (12%)	1.69 (0.77-3.73)	0.2044	14 (11%)	22 (17%)	1.60 (0.86-2.98)		18 (14%)	21 (16%)		0.566
EULAR good response	32 (25%)	50 (39%)	1.59 (1.10-2.30)	0.0160	38 (29%)	49 (38%)	1.31 (0.93-1.85)		40 (31%)	49 (38%)		0.204
EULAR good to moderate response	64 (49%)	77 (60%)	1.22 (0.98-1.53)	0.0817	61 (47%)	74 (58%)	1.23 (0.97-1.56)		65 (50%)	75 (59%)		0.166

表 5 : Swefot trial の臨床的改善 (文献¹⁸⁾)

これらの試験を総合すると、臨床効果では DMARDs3 剤併用は、生物学的製剤に匹敵する効果が得られるが、レントゲンでの関節破壊進行に関しては、やや劣ると考えられる。しかしながら、その差は年間平均進行度で 1～2 点であり、患者の QOL に与える影響は低いと考えられる。2010 年に発表された 70 の RCT のメタアナリシスでも、2 群間の X 線学的進行 (年間骨破壊進行率) の差を 5 つのグループに分け解析した結果、2 剤以上の DMARDs とステロイドのステップダウン併用療法は、生物学的製剤+MTX と有意差を認めなかったと報告されている¹⁹⁾。本報告でも、DMARDs を最大限に利用し必要な患者に生物学的製剤を投与することが重要であると結論している。

10) MTX 効果不十分例に対する iguratimod 追加併用療法

iguratimod は、わが国で開発され 2012 年 9 月に発売された新規の従来型 DMARD である。その作用機序は、NF κ B の活性化抑制により免疫グロブリン産生抑制、リンパ球増殖反応の抑制作用、滑膜細胞やマクロファージによる炎症性サイトカイン産生抑制作用、COX-2 の活性阻害と発現抑制などがある。副作用として一過性の肝機能異常が高頻度に認められるため、投与量は iguratimod 25mg/日を 4 週間投与後、50mg/日に増量する漸増法が推奨されている。その臨床効果は、単剤投与において ACR20 改善を 50%以上に認め、Placebo より有意であり SASP と同程度であった^{20,21)}。Ishiguro らは 253 名の MTX 治療抵抗性患者を iguratimod 追加群と Placebo 群の 2 群に分け、有効性を検討した²²⁾。結果、24 週後 ACR20 改善を Placebo 群で 30.7%であったのに対し、iguratimod 追加群では 69.5%に認め、有意であったと報告している (図 9)。副作用としては、肝機能障害、血清鉄の減少、鼻咽頭炎、リンパ球減少を認め、いずれも重篤でなかった。iguratimod は最も新しい従来型 DMARD であり、薬価も安く、高価な生物学的製剤を使用できない MTX 治療抵抗性 RA 症例に対しその効果が期待される。

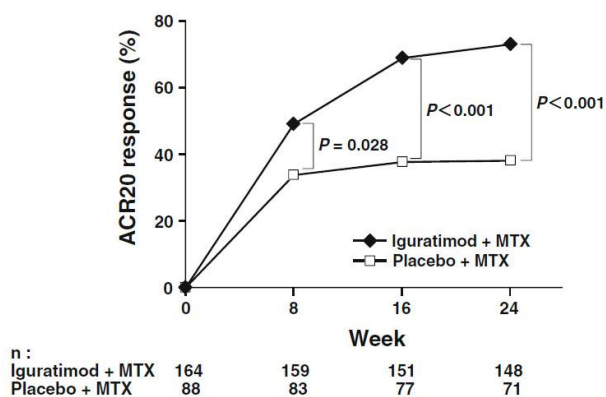


図 9 : Iguratimod+MTX の ACR20 改善 (文献²²⁾)

11) MTX 効果不十分例に対する tofacitinib 追加併用療法

tofacitinib は分子量約 312 で、低濃度で Janus Kinase (Jak)3 へ選択性が高い化合物である。半減期が約 3

時間と短く、経口摂取可能である。また、ヒトゲノムに基づいた kinome の網羅的解析から、tofacitinib は Jak1、Jak2 の活性部位にも結合可能なことから、最近では Jak 阻害薬として考えられている。その作用機序は、第 11 回博多リウマチセミナー(山岡先生)、第 12 回博多リウマチセミナー(末松先生)で解説されており、割愛する。tofacitinib は中等度～高度疾患活動性 RA に対し、2012 年 11 月米国 FDA から承認され、我が国においても近々の承認が待たれている。tofacitinib は単剤投与でも良好な臨床効果を認めることが報告されているが²³⁻²⁶⁾、今回は併用療法を中心に述べる。

tofacitinib と MTX の併用療法に関しては、現在まで 2 件の Phase II、1 件の Phase III が報告されており、いずれも MTX 治療抵抗性 RA 患者に対し、tofacitinib の追加による治療成績である。Kremer らは 507 名の MTX 治療抵抗性 RA 症例に対し、MTX との併用で tofacitinib 20mg/日、1mg、3mg、5mg、10mg、15mg を 1 日 2 回と Placebo 群の 7 群に分け、ACR20 改善で検討をした²⁷⁾。結果、12 週後に 3mg 以上の tofacitinib を投与された症例において、Placebo 群と比較し有意な ACR20 改善を認めた(図 10)。また、tofacitinib 投与群では有意な HAQ 改善を示し、DAS28<2.6 を約 20% 強の患者で認め、その効果は 24 週まで持続した。副作用としては下痢、上気道感染、頭痛を 10% 以上の患者に認め、4.1% で重篤な副作用を認めた。

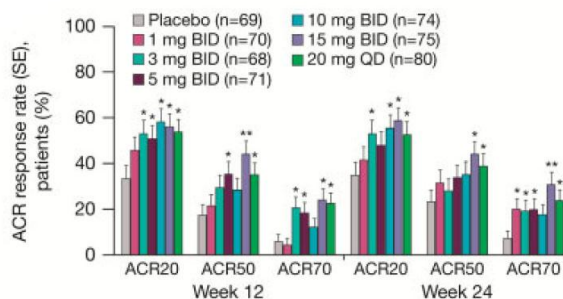


図 10 : tofacitinib+MTX の ACR20 改善(文献²⁷⁾)

わが国での第 II 相試験では、MTX 治療抵抗性 RA 症例 140 名に対し、MTX との併用で tofacitinib 1mg、3mg、5mg、10mg を 1 日 2 回投与と Placebo 群の 5 群に分け比較した²⁸⁾。結果、いずれの投与量でも Placebo 群と比較し有意に高い 12 週後の ACR20 改善を認めた(図 11)。特に 5mg 投与群では、ACR20、ACR50、ACR70 をそれぞれ 96.3%、81.5%、33.3% が満たし、生物学的製剤に匹敵する迅速で強い効果発現が認められた。副作用として、鼻咽頭炎、肝機能障害、高脂血症、好中球減少があった。好中球数は用量依存的に減少したが、中止に至る症例はなく、LDL、HDL、総コレステロールは容量依存的に増加した。

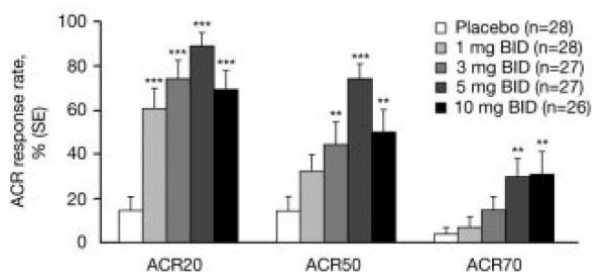


図 11 : tofacitinib+MTX の ACR20 改善(文献²⁸⁾)

海外で行われた第 III 相の ORAL Standard 試験では、MTX 治療抵抗性 RA 症例 717 名に対し、MTX との併用で tofacitinib 5mg、10mg を 1 日 2 回投与、adalimumab 40mg/2 週と Placebo の 4 群に分け比較検討した²⁹⁾。Placebo 群は、3 か月後に腫脹・圧痛関節数がベースラインと比較して 20% 改善が認められなければ、tofacitinib 5mg 群、10mg 群のいずれかに割り付けられ、6 か月後以降、すべての Placebo 群は tofacitinib 5mg、10mg のいずれかに割り付けられた。結果として治療開始 6 か月後、ACR20 改善率は

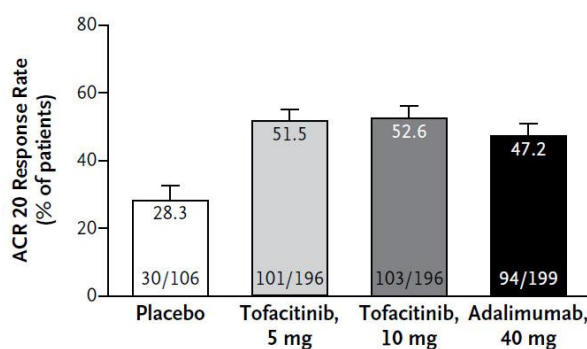


図 12 : tofacitinib+MTX の臨床効果(文献²⁸⁾)

tofacitinib 5mg 群:51.5%、10mg 群:52.6%、adalimumab 群:47.2% であり、Placebo 群:28.3% に比べていずれも有意に高かった(図 12)。さらに、DAS28<2.6 の達成率は、Placebo 群:1.1% に比べて、tofacitinib 5mg 群:6.2%、adalimumab 群:6.7% で有意に高く、tofacitinib 10mg 群:12.5% の達成率についてはさらに高い結

果であった(図 13)。ベースラインから 3 か月後の HAQ スコアについては、tofacitinib 5mg 群: -0.55、10mg 群: -0.61 および adalimumab 群: -0.49 のいずれも Placebo 群: -0.24 に比べて有意に低下していた(図 13)。有害事象については、Placebo 群に比べて tofacitinib 群で高頻度に出現しており、tofacitinib 10mg 群の 2 例に肺結核が認められた。なお、本試験でも LDL、HDL コレステロールの上昇および好中球数の減少が tofacitinib 投与と関連することが示された。

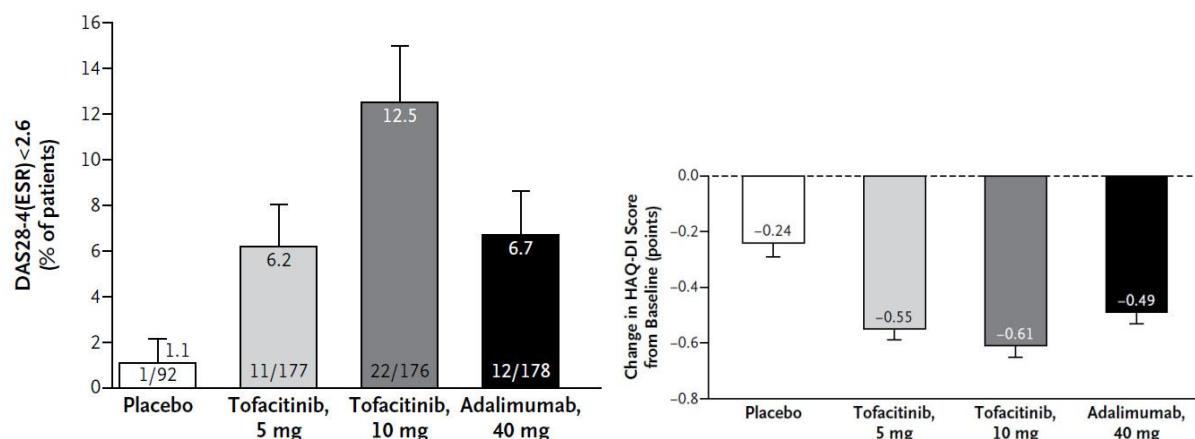


図 13 : tofacitinib+MTX の臨床効果(文献²⁸⁾)

その他 tofacitinib と DMARDs の併用療法 Phase III 試験として、我が国からも参加した MTX 治療抵抗性に対する MTX 併用での ORAL Scan 試験、DMARD 治療抵抗性症例に対する DMARD 併用での ORAL Sync 試験、抗 TNF 製剤治療抵抗性に対する MTX 併用での ORAL Step 試験などがあるが、いずれも学会報告のみで詳細が論文化されていない。

12) まとめ

高疾患活動性の RA において、生物学的製剤が有用であることは疑う余地はないが、活動性 RA においても既存 DMARDs による併用療法を行うことで、治療目標を達成できる症例も多い。特に、近年の海外で報告されている MTX+SASP+HCQ 併用療法は、臨床効果で生物学的製剤と同等であり、関節破壊抑制でもやや劣る成績となっている。しかし、我が国では MTX や SASP の最大使用量が低く HCQ も未認可であり、また、我が国で使用可能な DMARDs の組み合わせ (MTX+BUC、DMARDs+TAC) での治療成績では、関節破壊抑制において劣っていることから、これら海外の報告と同等の効果をわが国で使用可能な DMARDs 併用療法で期待することは難しい。

DMARDs 併用療法において、同時併用と追加併用の問題がある。早期からの同時併用の有効性が証明されているのは、MTX+SASP+HCQ と MTX+BUC のみであり、その他の併用療法では証明されていない。一方、追加併用療法は、実臨床において日常的に行われており、SASP、LEF、TAC、iguratimod など多数の薬剤でその有効性が実証されている点を考えると、追加併用療法がより現実的な治療選択であると考えられる。いずれにしても、DMARDs 併用療法において重要なのは、どの DMARDs 併用療法を選択すべきかではなく、FIN-RACo study や BeSt study にあるように、いかに早期から疾患活動性を Treat to Target の概念に従い、厳格にコントロールするかという点である。

現在わが国でのみ使用可能な DMARDs を組み合わせた MTX+SASP+BUC 併用療法と MTX+生物学的製剤の比較の JaSTAR Study が進行中であり、その結果に期待したい。また、今後発売される低分子化合物 (Jak 阻害剤など) により、RA の治療戦略が再び変化し、生物学的製剤を使用せずとも早期診断してこれらの薬剤を有効に使用することにより、RA 患者の予後がさらに改善するものと考えられる。

文献

- 1) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):625-39.
- 2) Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(4):220-5.
- 3) Capell HA, Madhok R, Porter DR, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):235-41.
- 4) O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334(20):1287-91.
- 5) O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1164-70.
- 6) Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet.* 1999;353(9164):1568-73.
- 7) Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2072-81.
- 8) Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1222-31.
- 9) Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, et al. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol.* 2005;15(5):323-8.
- 10) Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;137(9):726-33.
- 11) Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):43-7.
- 12) Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, et al. Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs--a multicenter, double-blind, parallel-group trial. *Mod Rheumatol.* 2011;21(5):458-68.
- 13) Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1105-12.
- 14) Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD008495.
- 15) Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis*

Rheum. 2005;52(11):3381-90.

- 16) Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1039-46.
- 17) Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2824-35.
- 18) van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712-20.
- 19) Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):2852-63.
- 20) Hara M, Abe T, Sugawara S, Mizushima Y, et al. Efficacy and safety of iguratimod compared with placebo and salazosulfapyridine in active rheumatoid arthritis: a controlled, multicenter, double-blind, parallel-group study. *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):1-9.
- 21) Hara M, Abe T, Sugawara S, Mizushima Y, et al. Long-term safety study of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):10-6.
- 22) Ishiguro N, Yamamoto K, Katayama K, et al. Concomitant iguratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2012 Jul 26. [Epub ahead of print]
- 23) Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1895-905.
- 24) Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):413-6.
- 25) Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):617-29.
- 26) Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507.
- 27) Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-81.
- 28) Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1150-8.
- 29) van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.