

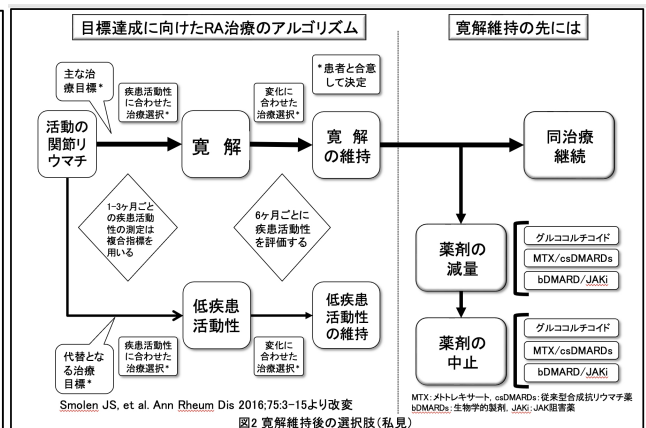
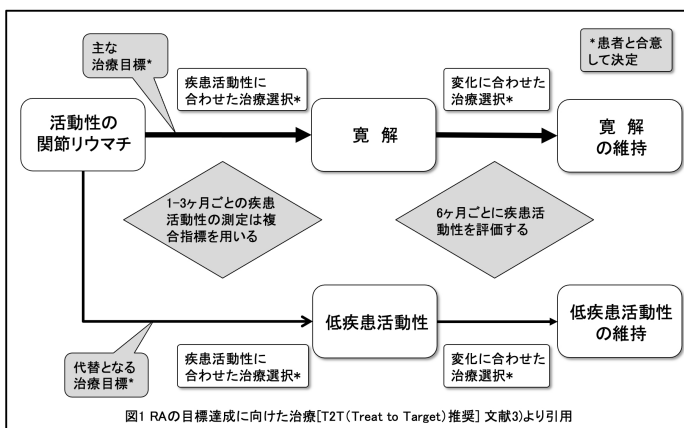
# RA 治療における寛解後の対応

社会医療法人善仁会 宮崎善仁会病院 リウマチセンター

日高 利彦

(2025年 第24回博多リウマチセミナー)

本邦における関節リウマチ(RA)の治療の進歩は目指しいものがあり、メトトレキサート(MTX)を中心とした従来型合成抗リウマチ薬(csDMARDs)、生物学的抗リウマチ薬(bDMARDs)、そして分子標的型合成抗リウマチ薬(tsDMARDs)、すなわちヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬と多くの薬剤が登場し治療の選択肢は広がった。特にTNF阻害薬の登場はRA患者の予後と展望を変えた。更に、治療薬のみならず、RAを早期診断し<sup>1)</sup>、寛解あるいは低疾患活動性を目標値と設定してタイトな薬剤調整で疾患活動性を制御するという「目標達成に向けた治療(Treat to Target: T2T)」治療戦略(2010年<sup>2)</sup>、2014年改訂<sup>3)</sup>(図1)を皮切りに、ガイドラインやレコメンデーションが時代に応じて定期的にアップデートされている。治療薬と治療戦略の進歩により、以前は対症療法であったものが、臨床的寛解の達成が可能となり、更に関節破壊の進行を抑え、構造的寛解、機能的寛解を現実的に目指すことができるようになり、生命予後も改善してきた。本邦においても、2024年にRAの診療ガイドラインが改訂された<sup>4)</sup>。このガイドラインでは、治療目標を、「関節リウマチの疾患活動性の低下および関節破壊の進行抑制を介して、長期予後の改善、特にQOLの最大化と生命予後の改善を目指す」とかかげ、治療原則の中に「関節リウマチ患者の治療目標は最善のケアであり、患者とリウマチ医の共同的意思決定に基づかねばならない」と記載されており、Shared decision making(SDM)が重要であることが伺える。このガイドラインに示された薬物治療アルゴリズムでは、治療の大きな流れとして、RAと診断したら、MTXを中心としたcsDMARDsによる治療を開始し、治療目標が達成できない場合は、bDMARDsやJAK阻害薬を考慮し、それでも治療目標が達成できない場合は、2剤目までに最もフィットしたbDMARDsやJAK阻害薬を考慮する。そして、一旦、寛解などの治療目標を達成した後、寛解が維持でき、関節破壊進行抑制や身体機能が維持できた場合は、薬物の減量を考慮するという流れであるが、bDMARDsやJAK阻害薬を用いて寛解導入し維持した後どの様な治療方針で治療を行っていくのか明確なものはない。本セミナーでは、RAにおける寛解後の治療方針について概説する。



## 1. RA 治療寛解達成後の選択肢

現実的には、bDMARDsやJAK阻害薬治療により寛解を達成し、維持した場合の選択肢として、①そのまま治療を継続する、②薬剤を減量する、③薬剤を中止する、以上の3つの選択肢が挙げられる(図2)。減量・

中止に関しても、グルココルチコイド (GC)、MTX などの csDMARDs、bDMARDs/JAK 阻害薬のうち、どの薬剤を、どの順番で減量あるいは中止していくのかも考えていかなければならない (図 2)。寛解状態を継続していくことは重要で、同じ治療を継続していくことで寛解状態を維持できる確率は上がるため治療を継続していくという選択肢もある。その一方で、薬剤を継続することにより安全性や経済的 (個人の経済的負担や医療経済性など) な問題が生じる可能性があり、その際は減量・中止が考慮されると考えられる。EULAR リコメンデーション 2022 update のアルゴリズムにおいて、そのリコメンデーションの 11 項目の条文の中で、「11. After glucocorticoids have been discontinued and a patient is in sustained remission, dose reduction of DMARDs (bDMARDs/tsDMARDs and/or csDMARDs) may be considered (GC を中止し、寛解が持続している場合、DMARDs (bDMARDs/tsDMARDs および csDMARDs) の減量が検討される)」という記載がある<sup>5)</sup>。GC の長期使用では用量依存的に骨粗鬆症や易感染性など多くの副作用が問題となり、例え少量であっても GC による副作用リスクは残存する。従って、寛解を維持できた場合に、まず行うべき事は GC の漸減であり、少量の GC 維持療法が必須と考えられる臓器障害合併例を除けば、GC を最終的に中止すべきである。

## 2. GC の減量・中止

GC の減量効果に関しては、様々な報告があるが、基本的には bDMARDs あるいは JAK 阻害薬を併用することで、どの製剤でも、その減量効果が期待できると考える。IORRA コホートでは、2 年間の GC の減量効果を bDMARDs 製剤 (インフリキシマブ ; IFX、エタネルセプト : ETN、アダリムマブ ; ADA、トシリズマブ ; TCZ) ごとにみている。GC の併用率は ETN、ADA で有意に低下し、併用量は全ての製剤で有意に低下した<sup>6)</sup>。その他、ETN<sup>7)</sup>、TCZ<sup>8)9)</sup>、ABT<sup>10)</sup>や JAK 阻害薬であるフィルゴチニブ (FIL)<sup>11)</sup>の GC 減量の報告もある。他製剤でも同様の効果が期待できると考えられる。

## 3. MTX/csDMARDs の減量・中止

MTX は RA 治療のアンカードラッグであり、効果があり副作用が無ければ同量で継続することが望ましい。しかし、(特に高用量での) MTX の長期投与により、間質性肺炎、感染症、肝障害、リンパ増殖性疾患、骨髄障害 (この副作用は加齢、腎機能障害、低アルブミン血症や脱水などにより誘発リスクが上がる) などの副作用の懸念がある。そのような場合は、bDMARDs/JAK 阻害薬の減量・中止に優先して、MTX の減量、特に経済的な問題もなく、患者が希望する場合は MTX 中止の選択肢もある。Curtis らは MTX+ETN 併用療法を受けた 371 名 RA 患者のうち、24 週間後 SDAI 寛解を達した 253 名を対象に、1) MTX 単剤療法 (n=101)、2) ETN 単剤療法 (n=101)、3) MTX+ETN 併用療法 (n=51) のいずれかに無作為化し、48 週目に SDAI 寛解が維持された患者の割合を比較したところ、ETN 単剤群 : 49.5%、MTX+ETN 併用群 : 52.9%と MTX を中止しても差が無く、救援療法後、SDAI 寛解は、各治療群で 70~80%で再獲得されたと報告している<sup>12)</sup>。また、レセプトデータを用いて、MTX の用量が一定、減少、または増加している患者における GLM 療法の持続性を算出し、GLM 継続率との関連において有意差は認められなかったという報告もある<sup>13)</sup>。早期 RA 患者に対する高用量 MTX 併用でのセルトリズマブペゴル (CZP) の治療効果を検討した C-OPERA 試験のサブ解析では、52 週後の寛解率は MTX の平均投与量とほとんど関係がなく<sup>14)</sup>、CAN-REAL 試験では、csDMARDs 単剤あるいは併用療法 (81.4%は MTX) で効果不十分な RA 患者に対して CZP を追加投与し、奏効した例において、csDMARD を継続する群と中止する群での有効性を比較検討したところ、単独群の併用群に対する非劣性は示せなかったが [絶対リスク差 : 2.6% (90%CI 上限 : 19.1% ; 片側 p=0.402)]、18 ヶ月時の DAS28 < 3.2 の達成、18 ヶ月時の  $\Delta$ DAS28  $\geq$  1.2 の維持を両方又は片方達成した割合は、臨床的に同等 (併用群 71.8%、

単独群 69.2%) であり、csDMARDs で効果不十分な RA 患者に CZP を使用し効果があれば、MTX を含めた csDMARDs の漸減中止も考慮できる可能性を示唆する<sup>15)</sup>。オゾラリズマブ (OZR) の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験でのサブ解析においても、MTX 併用量による効果の相違は認めていない。また、TARA 試験では<sup>16)</sup>、TNF 阻害薬 (ETN : 54%、ADA : 41%) と csDMARD (MTX92%) の併用療法により深い寛解 (DAS28 $\leq$ 2.4 かつ 腫脹関節数 $\leq$ 1) を維持した患者を、無作為に TNF 阻害薬あるいは csDMARD を計画的に漸減 (漸減プロトコール : 1/2 量 $\rightarrow$ 1/4 量 $\rightarrow$ 中止) し、1 年間の累積再燃率を比較したところ、それぞれ 43%、33% で、統計学的な有意差を認めなかった (p=0.17)。IL-6 阻害薬については、活動性抑制後に、多くの MTX 減量・中止の報告がある。Mori らは、MTX 併用または非併用で TCZ を開始した RA 患者を登録した実臨床レジストリを用いて、TCZ を導入した全症例 (510 例) のうち、最初の 1 年間に TCZ で臨床的改善 (CDAI50 レスポンダー) を達成した RA 患者 328 例を対象に、TCZ 単剤療法と TCZ+MTX 併用療法の維持率を比較し、2 年目以降の TCZ の中止 (維持療法) に MTX の使用が影響を与えているかどうかを評価したところ、TCZ の維持療法については、MTX との併用療法と単剤療法との間に有意差は認められず、MTX を中止しても継続率に影響がない可能性を示唆する<sup>17)</sup>。紙面の都合で詳しくは述べないが、FIRST BIO study<sup>8)</sup>、COMP-ACT Study<sup>18)</sup>、ACT-TAPER 試験<sup>19)</sup>でも、TCZ+MTX 治療で活動性が制御された場合、MTX の減量あるいは中止の可能性を示唆している。前述の IORRA コホートでの 2 年間の MTX の減量効果も bDMARDs 製剤ごとにみているが、MTX の併用率は TCZ で有意に低下し、その併用量は ETN、TCZ で有意に低下した<sup>6)</sup>。ABT について MTX 減量についての明らかなエビデンスはないが、PMS の結果に寄れば MTX 併用の有無で比較した場合、併用の方が効果は上がるが、その差はわずかであり、減量や状況で中止も考慮できるかもしれない。JAK 阻害薬については、MTX 併用、非併用でも差が無いという報告も多く、MTX の減量中止は可能との可能性がある<sup>20)</sup>。

#### 4. bDMARD/JAK 阻害薬の減量・中止

疾患活動性の制御 (特に寛解の維持) や関節破壊の進展抑制のためには、bDMARD を継続することが望ましいと考えられるが、一方で、安全性やコストを考慮すると、減量や間隔延長、状況で休薬も寛解達成後の選択肢として考えられる。

##### (1) bDMARD/JAK 阻害薬の減量

###### ①TNF 阻害薬の減量

免疫原性の高い bDMARD は有効血中濃度維持が断続的であると抗製剤抗体産生を増強することが考えられる。言い換えれば、免疫原性の高い bDMARD は、間隔延長/減量投与により有効トラフ値を下回ると抗薬物抗体を惹起され、その結果二次無効陥る可能性がある。従って、免疫原性の低い bDMARD の方が減量戦略は行いやすいと思われる。

免疫原性の低い bDMARD の一つである ETN について、PRESERVE 試験では、36 週間の ETN+MTX の併用療法により低疾患活動性を維持 (12~36 週の平均 DAS28 $\leq$ 3.2 かつ 36 週時の DAS28 $\leq$ 3.2) した患者を、ETN 継続群 (50mg/週+MTX)、ETN 減量群 (25mg/週+MTX)、ETN 休薬群 (MTX 単独) の 3 群に割り付けられ、割り付け 52 週後の寛解率は、それぞれ 66.7%、60.2%、29.4% であり、減量による有意な寛解率の低下は認めなかった<sup>21)</sup>。TNF 阻害剤 (ETN および ADA) を使用し寛解期にある RA 患者 137 例に対して、注射の間隔を徐々に広げる方法 (S 群 : 64 例) と維持療法 (M 群 : 73 例) の効果を比較することを目的に行われた STRASS (Relapse occurrence by strategy arm) 試験では、再燃は S 群でより多くみられた (76.6% vs 46.5%、p=0.0004) が、構造的障害の進行には差がみられなかったと報告されている<sup>22)</sup>。また、C-EARLY - Period2 の結果より CZP についても投与間隔延長の可能性が示されている<sup>23)</sup>。この試験では、csDMARD による治療

歴のない早期 RA 患者に CZP+MTX 治療を 1 年間行った後、低疾患活動性を達成した RA 患者 293 人を対象に、期間 2 で 2:3:2 の割合で再無作為に割り付け、標準用量の CZP 投与群 (n=84)、投与頻度を減らした CZP 投与群 (n=127)、およびプラセボ+MTX (CZP 中止) 投与群 (n=82) に割り付け、52 週から 104 週まで再燃することなく低疾患活動性を維持した患者の割合を検討したところ、標準レジメンおよび減量レジメンで治療された患者の割合は変わらなかった (それぞれ 48.8%および 53.2%) と報告されている。最も新しい TNF 阻害薬である OZR についても同様の報告がある。OZR の長期継続試験 (HOSHIZORA 試験) において、DAS28ESR が 2 時点において 3.2 未満を維持した患者に対して OZR の投与間隔を医師の判断により投与間隔を 4 週間隔 (Q4W) から 8 週間隔 (Q8W) に延長したところ、Q4W から Q8W に変更した 32 例中、28 例 (87.5%) が 24 週間 Q8W を継続し、24 週目において、Q8W を継続し DAS28-ESR が 2.6 未満および 3.2 未満を達成した患者の割合は、それぞれ 71.9%および 84.4%であり<sup>24)</sup>、OZR の投与間隔延長の可能性を示唆するものである。

### ②非 TNF 阻害薬の減量

非 TNF 阻害薬である IL-6 阻害薬についても投与間隔延長の報告がある。レトロスペクティブな観察研究であるが、Saik らは、TCZ を 4 週間隔で投与し、良好な反応を示した 100 例の RA 患者を登録し、TCZ 投与の間隔を 5 週間に、更に、5 週間隔で良好な反応を維持した患者に対して、TCZ 投与の間隔を 6 週間に延長したところ、6 週間隔投与で 62 例、5 週間隔投与で 28 例の患者が良好な反応を維持し、4 週間隔投与で良好な反応を示した患者の 90%が、4 週から 5 週または 6 週に間隔を延長できた<sup>25)</sup>。これは、TCZ の投与間隔延長の可能性を示唆し、実際、実臨床でも以前より既に行われている。また、ABT の AGREE 試験の 2 年目に DAS28ESR が 2.6 未満となった予後不良の早期 RA 患者 108 名を対象に、ABT の静脈内投与量をランダムにより約 10mg/kg から約 5mg/kg に減量 (10mg/kg、n=58 ; 5mg/kg、n=50) しながら、反応の維持を評価したところ、時間経過に伴う再燃と再燃した患者の割合は両群で同様であり (31% (~10mg/kg) 対 34% (~5mg/kg)、HR : 0.87 (95% CI 0.45~1.69))<sup>26)</sup>、ABT により寛解へ導入し維持した早期 RA 患者に対して ABT の用量減量の選択肢とあることを示唆する。

### ③JAK 阻害薬の減量

JAK 阻害薬については、Takeuchi らによると<sup>27)</sup>、バリシチニブ (BAR) 4mg/日で 15 ヶ月以上治療され、低疾患活動性 (CDAI $\leq$ 10)または寛解 (CDAI $\leq$ 2.8)を 3 ヶ月以上維持した患者を、無作為に BAR 4mg/日で継続または 2mg/日に減量したところ、48 週後の低疾患活動性維持率はそれぞれ 80%、67%、非重篤感染症の発症率はそれぞれ 30.6%、24.9%であった。また、救済療法 (BAR の 2→4mg/日へ再増量)は 66.7%の患者 (32/48 名) で有効だった。

## (2) bDMARD/JAK 阻害薬の中止

bDMARD の中止 (バイオフィリー) という治療後の選択肢はどうだろうか? バイオフィリーのエビデンスをみると TNF 阻害薬による報告が多い。

### ①TNF 阻害薬の中止

MTX 効果不十分例を対象としたバイオフィリーのエビデンスについて述べる。RRR 試験では MTX 効果不十分の中～高疾患活動性 RA 症例に IFX で治療を行って 1 年超して DAS28 <3.2 (低疾患活動性) を維持出来た症例 (N=114) を対象に休薬し、その 1 年後に評価 (評価可能症例、N=102) して DAS 寛解+DAS 低疾患活動性を 55%に達成できたと報告している<sup>28)</sup>。また、MTX 効果不十分の中～高疾患活動性 RA 症例に ADA40mg/隔週+MTX で治療を行い、ADA 休薬条件 (①DAS28-ESR<2.6 を 6 ヶ月以上維持、②ステロイド、NSAIDs

不使用、③MTX 投与量 12 週以上維持) を満たした RA 患者 75 例に対して、患者の休薬同意が得られた 52 例に対して ADA を休薬し、その 1 年後の経過を追った HONOR 試験の報告がある<sup>29)</sup>。ADA 休薬 1 年後の寛解継続率は 48%、低疾患継続率は 62%であり、寛解維持に影響を及ぼす予後因子として DAS28ESR (ROC 解析で 1.98 以下という深い寛解) が抽出された<sup>29)</sup>。さらに HONOR 試験のサブ解析で 2 年未満の早期 RA が 2 年超の長期 RA に比較して、ADA 休薬 1 年後の寛解・低疾患活動性達成率が有意に高い (早期 RA vs 長期 RA、それぞれ、寛解達成率 : 63.0% vs 33.3% [p=0.0346]、低疾患活動性達成率 : 77.8% vs 45.8% [p=0.0185]) ことが報告された<sup>30)</sup>。また、MTX 効果不十分の中疾患活動性 RA 症例に対して、MTX+ETN50mg/週で治療し 6 ヶ月以上 DAS28-ESR<2.6 を満たした場合、無作為で ETN を休薬し 1 年後の寛解継続率を研究した ENCOURAGE 試験での結果では、ETN 休薬 1 年後の寛解継続率は 53.6%であった<sup>31)</sup>。

MTX naïve の主に早期 RA を対象としたバイオフィリーのエビデンスについては、IFX での BeSt 試験<sup>32)</sup>、ADA での HOPEFUL-2 試験<sup>33)</sup>、CZP での C-OPERA<sup>14)</sup> 試験などがある。BeSt 試験<sup>32)</sup>では、抗リウマチ薬治療歴のない罹病期間 2 年以内の早期活動性 RA 患者を対象にして、異なる 4 つの治療戦略群、すなわち第 1 群 : csDMARD 単独治療群 (抗リウマチ薬の変更)、第 2 群 : ステップアップ群 (csDMARD の追加併用)、第 3 群 : ステップダウン群および第 4 群 : IFX+MTX 群に無作為に割り付けられ、低疾患活動性を目標として治療を行い DAS44 が低疾患活動性指標である 2.4 以下を得るために 3 カ月ごとに治療変更が定められたプロトコルに基づき行われ、一方、DAS $\leq$ 2.4 を 6 カ月間満たせば、csDMARD 1 剤のみの維持療法を目標として直前に使用していた薬物を減量または中止するという戦略で治療を行い各群の治療効果を比較した。はじめから IFX+MTX で治療した第 4 群においてのバイオフィリー 1 年後の低疾患活動性達成率は 56%であった<sup>32)</sup>。HOPEFUL-2 試験は、MTX の使用経験のない早期 RA 患者 (N=334) を対象にして、ADA+MTX の併用群と MTX 単独使用群に分け 26 週間後に比較した後に全例 ADA+MTX で更に 26 週治療し、治療開始後 52 週時点で患者の希望で ADA 継続群と ADA 休薬群に分けて 104 週後に両群を比較したものであるが、ADA を休薬した群の低疾患活動性達成率は 80%、継続した群の低疾患活動性達成率は 97%であった<sup>33)</sup>。C-OPERA 試験は、MTX 投与歴がなく予後不良因子を有する日本人早期 RA 患者を対象に、最大許容量の MTX 併用下における CZP の有効性及び安全性を、MTX を単独で投与した場合と比較した 1 年間の二重盲検無作為化比較試験を実施し、その後 1 年時で CZP を休薬して MTX のみを継続しながらさらに 1 年間経過を観察する試験である。その結果、1 年後の CZP フリー寛解率は約 70%であった<sup>14)</sup>。C-EARLY - Period2 (試験概要等は前述「4. bDMARD/JAK 阻害薬の減量・中止、bDMARD/JAK 阻害薬の減量」の項目を参照) の結果では、標準レジメンで治療された患者の割合は、CZP を中止した患者よりも低疾患活動性を維持する割合が高かったが (それぞれ 48.8%および 39.2% [P = 0.041 ; 名義 P 値、第一階層検定は有意ではない]) 中止後も低疾患活動性を維持できた患者もいた<sup>23)</sup>。また、TARA 試験 (試験概要等は前述「3. MTX/csDMARDs の減量・中止」の項目を参照) では、bDMARDs を漸減中止しても 57%は再燃しなかったと報告されている<sup>16)</sup>。

臨床試験における TNF 阻害薬のバイオフィリーのエビデンスを大まかにまとめると、MTX 効果不十分 RA 患者に対するバイオフィリーは、抗 TNF 抗体製剤 : 寛解 20~50%程度、低疾患 20~60%程度、他の抗 TNF 製剤 : 寛解 35~50%程度、低疾患 10~50%程度、更に、MTX naïve RA 患者に対するバイオフィリーは、抗 TNF 抗体製剤 : 寛解 50~80%程度、低疾患 50~80%程度、TNF 受容体制剤 : 寛解 40~50%程度、低疾患 60%程度、CZP : 70%程度であり<sup>14),31-34)</sup>、なお、bDMARD を休薬しても再燃しなければ、休薬中の関節破壊の進行は認めず、仮に bDMARD 休薬中に再燃した場合も、免疫原性の高い抗 TNF 抗体製剤であっても再投与が可能であった<sup>14),28),29),35)</sup>。

MTX-IR RA患者に対するバイオフィリー				
Study name	year	targeted	%patients with discontinuation	duration
RRR	2010	IFX	43% IFX-free REM, 55% IFX-free LDA	1 year
HONOR	2014	ADA	48% ADA-free REM, 62% IFX-free LDA	1 year
ADMIRE	2012	ADA	33% ADA-free REM	28 weeks
BRIGHT LTE	2012	ADA	18% ADA-free LDA	52 weeks
PRESERVE	2013	ETN	42.6% ETN-free LDA	52 weeks
DOSERA	2013	ETN	13% ETN-free LDA	1 year
ENCOURAGE	2015	ETN	53.6% ETN-free REM	1 year
CERTAIN	2014	CZP	29.7% CZP-free CDAI-LDA	24 weeks
MTX-naïve RA患者に対するバイオフィリー				
Study name	year	targeted	%patients with discontinuation	duration
BeSt	2010	IFX	56% IFX-free LDA	1 year
IDEA	2013	IFX	79% IFX-free REM	50 weeks
OPTIMA	2011	ADA	66% ADA-free REM, 81% IFX-free LDA	52 weeks
HIT HARD	2012	ADA	89% ADA-free REM	24 weeks
PRIZE	2013	ETN	53% ETN-free REM	39 weeks
EMPIRE	2014	ETN	41.9% ETN-free REM, 57.5% ETN-free LDA	26 weeks
C-OPERA	2017	CZP	70% CZP-free REM	52 weeks

図3 TNF阻害薬バイオフィリーのエビデンス(総まとめ)

## ②非 TNF 阻害薬の中止

IL-6 阻害薬に対するバイオフィリーのエビデンスについては、本邦で行われた SURPRISE 試験では 1 年間の TCZ+MTX (n=49) の併用療法または TCZ 単独療法 (n=53) により臨床的寛解を達成した RA 患者が TCZ を休薬し、休薬 1 年後の寛解維持率はそれぞれ 24% (バイオフィリー)、14% (ドラッグフリー) であった<sup>36)</sup>。再燃した場合も、TCZ の再開でレスキューできた。

ABT の中止に関しては、本邦で行われた ABT の国内第 II 相試験とその長期延長試験後に行われた ORION 試験<sup>37)</sup>がある。この試験では、ABT を 2 年以上投与された後、DAS28-CRP (2.3 未満) 寛解となった日本人 RA 患者を対象とした 52 週間の多施設共同非盲検前向き観察研究で、登録時に、患者には ABT の継続または中止の選択肢が提示され、中止後 52 週時点で ABT を使用していない患者の割合とした。52 週間後、34 人中 22 人 (64.7%) が ABT フリーの状態を維持し、継続群と比較すると、中止群では寛解率は同程度であった (41.2% 対 64.7%、P=0.144) が、52 週目の DAS28-CRP スコアの平均値は有意に高かった (2.9 対 2.0、P=0.012)。DAS28-CRP < 2.3 または < 2.7 を達成した患者は、登録時の HAQ-DI スコアおよび/または CRP 値が有意に低く、その様な患者群は ABT の中止後に寛解または低疾患活動性の維持が予測される可能性を示唆する。また、海外で行われた AVERT 試験では<sup>38)</sup>、1 年間の ABT+MTX の併用療法、ABT 単独療法、または MTX 単独療法により臨床的寛解を達成した患者において、すべての RA 治療薬 (ABT, MTX, GC を含む) を休薬し、休薬 6 カ月後の寛解維持率を比較しているが、それぞれ 25%、28%、17% であり、ABT 治療群で率が高かった。

Ochiai らは、実臨床における bDMARD の中止について報告している<sup>39)</sup>。2003 年から 2012 年の間に bDMARDs を開始した RA 患者 1775 例のうち、bDMARDs 中止時に DAS28-ESR が 3.2 未満であった患者 43 例を抽出し、bDMARD の使用状況と中止 1 年後の疾患活動性に基づいて、2 つのグループ (バイオフィリー成功 : BS 群、バイオフィリー失敗 : BF 群) に分け、バイオフィリー成功の割合を評価し、バイオフィリー成功に関

連する因子を評価した。RA 患者の 58.1%で bDMARDs が中止されても RA の再燃は認められず、バイオプリーの成功と関連する重要な因子として bDMARDs の中止前に DAS28-ESR が低値であり、GC 用量が減少していたことが抽出された。

### ③JAK 阻害薬の中止

JAK 阻害薬については、第 III 相試験および長期延長試験におけるトファシチニブ (TOF) 治療後に TOF を休薬できるかを検討した施設共同非無作為化非盲検前向き観察研究がある<sup>40)</sup>。TOF 治療で低疾患活動性を達成した 64 人の患者のうち、54 人が本人希望で治療を休薬し、治療終了後 52 週目において、中止群の 54 人中 20 人 (37%) は疾患の再燃なく中止できており、休薬時の RF が低いほど休薬しやすかった。

## 5. 日常診療における薬物療法減量・中止の実践

以上の点も踏まえ (私見も含まれるが)、bDMARD の休薬条件として (図 4)、

- ・ 罹病期間が短いこと
  - ・ 寛解導入までに期間が短いこと
  - ・ GC を使用していないこと
  - ・ 休薬開始時に深い寛解に入っていること (関節エコー上の滑膜炎消失、構造的寛解 ( $\Delta mTSS/年 \leq 0.5$ ) の確認)
  - ・ 寛解がある程度の期間 (少なくとも寛解状態 6 ヶ月以上)、同じ治療で維持出来ていること
  - ・ (できれば) RF が低力価または陰性? /ACPA 陰性?
- が挙げられる。

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 罹病期間が短いこと</li> <li>2. 寛解導入までに期間が短いこと</li> <li>3. GC を使用していないこと</li> <li>4. 休薬開始時に深い寛解に入っていること (関節エコー上の滑膜炎消失、構造的寛解 (<math>\Delta mTSS/年 \leq 0.5</math>) の確認)</li> <li>5. 寛解がある程度の期間 (少なくとも寛解状態 6 ヶ月以上)、同じ治療で維持出来ていること</li> <li>6. (できれば) RF が低力価または陰性? /ACPA 陰性?</li> </ol> <p style="text-align: center; font-size: small;">図4 生物学的製剤の休薬条件 (私見)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. If patients have low disease activity or been in remission for at least months, consider trying it. (もし患者が低疾患活動性あるいは寛解を達成して、少なくとも6ヶ月たったら休薬を考慮する)</li> <li>2. Once biologics are discontinued, keep monitoring disease activity, functional ability and radiological damage progression. (一旦生物学的製剤が休薬されたなら疾患活動性、機能障害および放射線学的損傷の進行についてしっかりモニタリングする)</li> <li>3. Restart treatment as soon as it appears that the disease is relapsing. (疾患の再燃が認められたら出来るだけ早く治療を再開する)</li> </ol> <p style="text-align: center; font-size: small;">図5 生物学的製剤の休薬リコメンデーション (文献43より引用)</p>
--	--

また、即時に bDMARD を中止するよりも、漸減した後に中止を図ることが再燃リスクの観点から推奨されている<sup>41)</sup> が、免疫原性の高い bDMARD (特に IFX) は、抗薬物抗体を惹起しないという点を踏まえて、漸減よりは、常用量からの休薬が望ましいと著者は考える。

そして、DMARDs の減量・中止に際し SDM が重要である。Tanaka らが、SDM を用いて治療の減量・中止を試みた報告がある<sup>42)</sup>。MTX と bDMARDs による治療を受けており、DAS28(ESR) < 2.6 を維持していた RA 患者 436 例を、SDM に基づいて、MTX または bDMARDs の継続、減量、中止の 5 群に分け、1 年目終了時、DAS28(ESR) < 3.2 を達成した患者は 2 年目に登録され、さらに 1 年間減量レジメンを用いた治療が行われ、1 年目と 2 年目に DAS28(ESR) < 2.6 を達成した患者の割合を検討した。SDM に基づき、81.4% が治療の漸減を選択し、48.4% が MTX の漸減を選択し、第 1 期間終了時、DAS28(ESR) < 2.6 を維持した患者の割合は同等であった (継続: 85.2%、MTX 減量: 79.0%、MTX 中止: 80.0%、bDMARD 減量: 73.9%) が、継続と bDMARD 中止 (52.0%) で有意差が認められた。第 2 期間終了時、MTX 投与群では DAS28(ESR) < 2.6 (継続または漸減) を維持している患者の割合が同程度であったが、bDMARD 投与中止群ではその割合が有意に低かった。しかし、後者のグループの半数は満足いく形で bDMARDs を中止することができた。

## 7. おわりに

最後に生物学的製剤の休薬についての3か条のリコメンデーションを紹介する(図5)<sup>43)</sup>。

- ① If patients have low disease activity or been in remission for at least months, consider trying it.  
(もし患者が低疾患活動性あるいは寛解を達成して、少なくとも6ヶ月たったら休薬を考慮する)
- ② Once biologics are discontinued, keep monitoring disease activity, functional ability and radiological damage progression.  
(一旦生物学的製剤が休薬されたなら疾患活動性、機能的な能力そして放射線学的障害の進行についてしっかりモニタリングする)
- ③ Restart treatment as soon as it appears that the disease is relapsing.  
(疾患の再燃が認められたら出来るだけ早く治療を再開する)

以上、RA薬物療法の減量・中止に関するエビデンスを幅広く紹介するとともに、実際の日常診療にどのように生かせるかを概説した。多くのエビデンスからRA薬物療法の減量・中止は十分に実現可能であり、日々の診療においても実践できる戦略である。現実的には、寛解維持後に、GCを漸減・中止後、どの薬剤を減量し、どの薬剤を中止するかはケースバイケース(年齢・合併症・安全性・経済的なこと・QOL等を考慮に入れて)で患者さんと相談の上、SDMを用いて実施することとなる。その際も、T2Tをしっかりと実践し、再燃の早期発見に努めることが重要である。RAが再燃した(再燃の兆しを認めた)場合は、速やかに減量・中止したDMARDの再増量・再投与することにより、多くの例で再び治療効果が期待できる<sup>41)</sup>。今後のRA臨床の一助なれば幸いである。

### 文献

- 1) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et.al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-2581.
- 2) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et.al. recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-637.
- 3) Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et.al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
- 4) 関節リウマチ診療ガイドライン 2024(日本リウマチ学会編), 株式会社 診断と治療, 2024
- 5) Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et.al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:3-18.
- 6) Shimizu Y, Tanaka E, Inoue E et.al. Reduction of methotrexate and glucocorticoids use after the introduction of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in daily practice based on the IORRA cohort. *Mod Rheumatol*. 2018;28:461-467.
- 7) 富田浩之、平野裕司、竹本元大、他. 関節リウマチにおけるエタネルセプトのステロイド減量効果とステロイド減量がエタネルセプトの治療に与える影響. *中部リウマチ*, 2014;44:29-33.
- 8) Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M et.al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol*. 2017;27:217-226.
- 9) Saraux A, Rouanet S, Flipo RM et.al. Glucocorticoid-sparing in patients suffering from rheumatoid arthritis and treated with tocilizumab: the SPARE-1 study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:303-10.
- 10) Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB et.al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:3906-3916.



- 11) La Barbera L, Rizzo C, Camarda F et.al. Effectiveness and safety of filgotinib in rheumatoid arthritis: a real-life multicentre experience. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42:991-998.
- 12) Curtis JR, Emery P, Karis E et.al. Etanercept or Methotrexate Withdrawal in Rheumatoid Arthritis Patients in Sustained Remission. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:759-768.
- 13) Yamairi F, Yano T, Goto T et.al. Dose Adjustment of Methotrexate Administered Concomitantly with Golimumab for Rheumatoid Arthritis in Japanese Real-World Clinical Settings. *Rheumatol Ther*. 2020;7:811-824.
- 14) Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K et.al. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1348-1356.
- 15) Pope J, Rampakakis E, Vaillancourt J et.al. An open-label randomized controlled trial of DMARD withdrawal in RA patients achieving therapeutic response with certolizumab pegol combined with DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:1522-1528.
- 16) van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM et.al. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:746-753.
- 17) Mori S, Yoshitama T, Abe Y et.al. Retention of tocilizumab with and without methotrexate during maintenance therapy for rheumatoid arthritis: the ACTRA-RI cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1274-1284.
- 18) Kremer JM, Rigby W, Singer NG et.al. Sustained Response Following Discontinuation of Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Subcutaneous Tocilizumab: Results From a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1200-1208.
- 19) Edwards CJ, Östör AJK, Naisbett-Groet B et.al. Tapering versus steady-state methotrexate in combination with tocilizumab for rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:84-91.
- 20) Morinobu A. JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunol Med*. 2020;43:148-155.
- 21) Smolen JS, Nash P, Durez P et.al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918-29.
- 22) Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, et.al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:59-67.
- 23) Weinblatt ME, Bingham CO 3rd, Burmester GR et.al. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After One Year of Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1937-1948.
- 24) Takeuchi T, Nakanishi M, Kawanishi M et.al. Effect of the extended dosing interval of anti-TNF- $\alpha$  NANOBODY® compound ozoralizumab in patients with low disease activity rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2024;34:678-685.
- 25) Saiki O, Uda H. Successful extension of tocilizumab infusion intervals from 4 weeks to 6 or 5 weeks in 90% of RA patients with good response to 4-week intervals. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:666-670.
- 26) Westhovens R, Robles M, Ximenes AC et.al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:564-8.
- 27) Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B et.al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:171-178.
- 28) Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T et.al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with

rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1286-91.

- 29) Tanaka Y, Hirata S, Kubo S et.al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:389-395.
- 30) Hirata S, Tanaka Y. Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015;8:115-22.
- 31) Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK et.al. Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective. *Mod Rheumatol*. 2016;26:651-61.
- 32) van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK et.al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2129-34.
- 33) Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N et.al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMD Open* 2016;2:e000189. doi:10.1136/rmdopen-2015-000189
- 34) Y. Tanaka, S. Hirata, B. Saleem et.al. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31 (Suppl. 78):S22-S27.
- 35) Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M et.al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:315-319.
- 36) Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y et.al. Tocilizumab discontinuation after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab alone or in combination with methotrexate: results from a prospective randomised controlled study (the second year of the SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1268-1275.
- 37) Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S et.al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:683-91.
- 38) Emery P, Burmester GR, Bykerk VP et.al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period *Ann Rheum Dis*. 2015;74:19-26.
- 39) Ochiai M, Tanaka E, Sato E et al. Successful discontinuation of biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in real-world settings. *Mod Rheumatol*. 2021;31:790-795.
- 40) Kubo S, Yamaoka K, Amano K et.al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1293-1301.
- 41) Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et.al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:3-18.
- 42) Tanaka Y, Yamaguchi A, Miyamoto T et.al. Selection of treatment regimens based on shared decision-making in patients with rheumatoid arthritis on remission in the FREE-J study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:4273-4285.
- 43) van den Broek M, Lems WF, Allaart CF. Do we need guidelines to stop as well as to start biological therapies for rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:S21-6.