

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(米本 由木夫) 印

(学位論文のタイトル)

Comparison of golimumab 100 mg monotherapy to golimumab 50 mg plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Results from a multicenter, cohort study

(関節リウマチ患者におけるゴリムマブ100mg単剤投与とゴリムマブ50mg+メトトレキサート併用療法の比較：多施設コホート研究の結果より)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

近年、関節リウマチ (RA) の治療は生物学的製剤をはじめとした新規薬剤の導入や新しい治療ストラテジーの導入により大きく変わってきている。その中でもメトトレキサート (MTX) と Tumor Necrosis Factor (TNF) 阻害薬をRA発症早期から使用する事により臨床的、画像的、さらには機能的な寛解に導入する事が可能となってきた。一方、RA患者の中には呼吸器疾患や肝機能障害、造血障害等によりMTXを使用できない患者も比較的多く、TNF阻害薬単剤ではMTX併用に比べ治療効果が劣ることが多い。ゴリムマブ (GLM) はTNF阻害薬の一つであり、本邦では通常の倍量の100mg/4週の投与が認められており、治験での有効性が確認されている。しかし、GLM 100mgの実臨床での効果についての報告はない。そこで今回、実臨床におけるGLM50mg/4週+MTX併用とGLM100mg/4週単剤の治療効果を比較した。

対象は2011年9月から2013年5月までに群馬リウマチネットワーク参加5施設で新規にGLM投与を開始したRA患者115例である。全例2010年ACR/EULARのRA分類基準を満たした。男性23例、女性92例、年齢は64才(17~87才)、罹病期間は8年(0.6~48年)であった。GLM50mg/4週+MTX併用群(C群)が83例、GLM100mg/4週単剤群(M群)が32名であった。GLM投与開始時、4週、12週及び24週にCRP、ESR、MMP-3、DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAIについて評価を行った。また、薬剤継続率及び有害事象についても評価した。GLM投与中止例ではLOCF法を用いてデータ解析を行った。

開始時の2群間の比較ではM群の年齢が高く、生物学的製剤未投与患者の割合が低く、関節破壊の進行している患者が多かった。血液検査や疾患活動性には有意な差は認めなかった。C群の83例中5例で効果不十分であったためGLMを100mgに増量した。血液検査や疾患活動性の経時的な変化では12週のDAS28-CRPと4週のCDAIがC群で低かったが、24週になると差は認めなかった。4週での圧痛関節及び医師評価患者全般VASはM群で低かった。腫脹関節、患者評価全般VASには有意な差を認めなかった。24週のDAS28-ESR寛解はC群で34%、M群で26%であったが有意な差は認めなかった。24週の薬剤継続率はC群が80%、M群が84%で2群間の差は認めなかった。有害事象はC群で83例中6例で認め、全身のかゆみ、KL-6高値、肺炎、投与部位反応、血小板減少、咳をそれぞれ1例ずつに認めた。M群では32例中3例で認め、胃潰瘍、KL-6高知、帯状疱疹を1例ずつ認めた。有害事象の発生率に差は認めなかった。

治験の結果でKeystoneらやTanakaらはMTX併用下ではGLM50mg投与、100mg投与いずれも治療効果が良好であったと述べている。一方TakeuchiらはMTX非併用例においてGLM100mgは50mgより治療効果が高かったと報告している。実臨床ではSatoらが52週の観察に於いてGLM50mg、GLM50mgか

ら100mg増量、GLM100mgでいずれも治療効果が良好であったと述べているがGLM100mg単剤は6例のみであり、十分な比較ができていない。本研究では実臨床において24週の評価でC群及びM群に有意な差が無かった。しかし、12週のDAS28-CRPと4週のCDAIはC群で有意に低く、C群の方が治療効果が出るのが早い可能性が考えられた。

TanakaらはMTX併用例においてGLM50mg投与群、100mg投与群いずれも抗GLM抗体は出現しなかったと述べている。TakeuchiらはMTX非投与例において投与後24週時点で50mg群で3.2%、100mg群で4.0%抗GLM抗体を認めたと報告している。しかし本研究では抗GLM抗体は測定しておらず、抗GLM抗体が治療結果に影響を与えたかについては明らかで無い。

生物学的製剤では感染症をはじめとした有害事象が懸念される。メタアナリシスの報告ではGLMはアバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブに比べ有害事象が少ないとされている。本研究ではC群で83例中6例、M群で32例中3例に有害事象が出現したが、重症なものは無かった。また2群間の差も認めなかった。

Smolenらは3剤以上のTNF阻害薬使用歴のある患者はGLMの効果が無いと述べている。また、Man carellaらやBurmesterらはGLM治療において若年者の方が寛解や低疾患活動性になりやすいと報告している。加えてHeijdeらはエタネルセプト使用患者に於いて投与開始時の関節破壊が軽度の方が寛解になりやすいと述べている。本研究ではM群は32例中11例が過去に3剤以上生物学的製剤を使用しており、年齢も高く、関節破壊も強かった。しかしながら、このような背景の患者でも良好な治療効果を得ることができた。

本研究問題点として関節破壊の進行を評価していないこと、実臨床のデータで有り背景が異なる事、患者数が少ないこと、観察期間が24週と短いことがあげられる。今後長期間の大規模研究が望まれる。

本研究の結果からMTXを使用できないRA患者においてGLM100mg単剤治療は十分な治療効果が得られると考えられた。